DAS RETIKULOSARKOM DER HARNBLASE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Gerd Heinz Kloft
aus
Koblenz

Bonn 1980

DAS RETIKULOSARKOM DER HARNBLASE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rh-inischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Gerd Heinz Kloft
aus
Koblenz

Bonn 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Abstract

KLOFT, Gerd Heinz, Urologe und Leitender Betriebsarzt

Das Retikulosarkom der Harnblase

Die frühere Auffassung über die Histiogenese des Tumors aus den originären Histiozyten kann aufgrund der Erkenntnisse der Blastentransformation von B-Lymphozyten als widerlegt angesehen werden. Der Tumor wird als Proliferation transformierter Immunoblasten mit charakteristischen immunologischen Merkmalen und immun- und enzymhistochemischen Reaktionen, wie den Komplementrezeptoren C3b und C4d Fraktionen und einer monoklonal nachweisbaren IgM-Produktion, angesehen.

Die Manifestation ist vorwiegend extranodal, definiert wird ein "Immunoblastisches Sarkom mit Erstmanifestation in der Harnblase". Die meisten "Retikulosarkome" alter Entität müssen daher als immunoblastische Sarkome angesehen werden. Die Manifestation in der Harnblase ist sehr selten, die Häufigkeit wird mit 0,07 bis 0,1 % aller Harnblasentumore angenommen. Nach seinem onkologischen Verhalten handelt es sich um einen Tumor von hohem Malignitätsgrad. Die Ätiologie ist wissenschaftlich noch nicht geklärt, wird aber im Zusammenhang mit einer Immunkörpergleichgewichtsstörung vermutet. Der Erkrankungsbeginn wird prospektiv im 3. und die Krankheitshäufigkeit zwischen dem 4. und 7. Lebensjahrzehnt gesehen. Frauen werden unwesentlich häufiger, rechnerisch um den Faktor 1,17, bevorzugt befallen. Die Hämaturie (70 bis 80 %), signifikant begleitet von Miktionsbeschwerden (60 bis 70 %), gilt als charakteristisches Leitsymptom.

Topographie und Pathomorphologie bestimmen das diagnostische Prozedere, relevante urologische Untersuchungsmethoden und die Empfehlungen der UICC für die Diagnostik der Non-Hodgkin-Lymphome müssen kombiniert werden.

Die Therapie wird heute weitgehend durch strahlen- und chemotherapeutische Behandlungsformen in Kombination bestimmt, wobei aggressive und radikale Methoden gefordert sind (Megavolt-Bestrahlung mit 6000 bis 6500 rad und beispielsweise das BACOP-Regime). Das Primärziel der radikalen Tumorreduktion kann für die Manifestation in der Harnblase auch operativ indiziert sein.

Die Prognose ist unbeeinflusst von allen therapeutischen Maßnahmen auch weiterhin infaust. Die mittlere Krankheitsdauer wird unter 12 Monaten und die 5-Jahres-Überlebensrate mit 20 % gesehen.

Der Grund für diese ungünstigen Ergebnisse kann nur hypothetisch unter Zuhilfenahme bereits vorhandener Erkenntnisse aus der modernen Literatur als Folge spezifischer immunologischer Mechanismen gesehen werden. Es wird über zwei eigene Beobachtungen berichtet.

Abstract

KLOFT, Gerd Heinz, urologist and senior works doctor

Retikulosarcoma of the bladder

Former interpretation of these tumors histogenesis from idiopatic histiocyts may be disproved by knowledge of B-lymphocytes's transformation. The tumor will be recognized as a proliferation of transformed immunoblastic cells in company with immunocytological and enzymcytological reactions and immunological signs, such as "monoklonal" identified secretory IgM-production and fixing complement receptors C3b and C4d fractions.

Mostly the tumors manifestation is seen extranodal, actually the entity is defined as "immunoblastic sarcoma with primary appearence in the urinary bladder". Most of former "reticulosarcomas" entities must be considered immunoblastic sarcomas, whose manifestation in the urinary bladder is seen extremely rare. The incidence is supposed 0,07 to 0,1 % among all bladder tumors. Accordant with its oncological reaction it will be a tumor of high grade malignancy. Scientifical the etiology is not cleared exactly, there is suspected a causal connection to antibody imbalance. The beginning of disease is seen prospective in the 3rd. decade and the morbidity will occur 4th. to 7th. decade of live. Women are prefered insignificant, analytical done with factor 1,17. Hematuria (70 to 80 %) is significant associated (60 to 70 %) with dysuria and will be signed principle.

Topography and pathomorphology govern diagnostic procedures, qualified urological methods of examination and the recommendation of UICC for diagnostics in Non-Hodgkin's-Lymphomas should be combined.

Therapy is appointed to be combinated with radiologic and cytostatic methods of treatment, radical and aggressive therapeutic modalities are challanged (Megavolt irradiation until 6000 to 6500 rad and the BACOP-regimen for instance). The primary aim of radical tumor reduction by surgical methods may be indicated for bladder manifestation sometimes.

There is a poor prognosis intractable by all therapeutic methods years over. Medium duration of disease is seen less than 12 months, the five-years-survival rate is believed in 20 %.

The cause of these unfavorable results is discussed under regard of current literature recognitions as an effect of spezific immunological mechanisms.

Two own cases are reported.

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. med. W. Vahlensieck
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. R. Janson

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Mai 1980

Aus der Urologischen Klinik der Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. med. W. Vahlensieck
und der Urologischen Abteilung des St. Josef-Krankenhauses
(Brüderhaus) Koblenz
Leitender Arzt: Dr. med. F. Schendzielorz

Druck: Druckerei P. W. Perz, Koblenz 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546507_0041

Für die Übernahme des zweiten Referates danke ich
Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Janson.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. W. Vahlensieck für die Themenstellung, seine freundliche Unterstützung und sein großzügiges Entgegenkommen, nicht zuletzt auch für die Überlassung des 2. klinischen Falles.
Meinem verehrten früheren Chef, Herrn Dr. med. F. Schendzielorz, danke ich für die Initiierung dieser Arbeit durch die Überlassung des 1. klinischen Falles.

Auch habe ich an dieser Stelle meinem Vorstand, Herrn Hüttendirektor Hans Gert Woelke, Vorstandsmitglied der Rasselstein AG, Neuwied, zu danken, der mir durch hilfreiche und freundschaftlich ermutigende Haltung die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

Ich danke den Herren Professor Dr. med. H. Lüchtrath, Pathologisches Institut, Koblenz, Dr. med. H. Sparwasser, Chefarzt der Urologischen Abteilung der Städt. Krankenanstalten Kemperhof, Koblenz, dem Oberarzt Dr. med. L. Lampante und Privatdozent Dr. med. H. D. Adolphs, Urologische Universitätsklinik, Bonn, für ihre Beratung zur Thematik.

Nicht zuletzt gilt mein Dank all denen, insbesondere auch meinen Mitarbeitern, die mittelbar oder unmittelbar einen Teil zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Die so empfangenen Zuwendungen übertrage ich in Dankbarkeit auf dieses Werk.

Meiner Mutter und meiner
Tochter posthum gewidmet.

Wissen möchtet ihr gerne die geheime
Struktur des Gebäudes und ihr wählt
den Moment, wenn es in Flammen gerät.

XENIEN 1797

I N H A L T S A N G A B E

A. EINLEITUNG

1. Einführung in die Problematik und Fragestellung
2. Das Retikulosarkom der Harnblase im Schrifttum

B. ALLGEMEINER TEIL

1. Einteilung der bösartigen, nicht epithelialen Harnblasentumoren
2. Klassifikation der Non-Hodgkin Lymphome

C. SPEZIELLER TEIL

Epidemiologie, Pathologie, Klinik, Diagnostik, Therapie, Prognose des Retikulosarkoms der Harnblase und Kasuistik

1. Ätiologie
2. Häufigkeit, Alters- und Geschlechtsverteilung
3. Tumorpathologie
3.1. Pathoanatomie
3.2. Histopathologie
3.3. Immunpathologie und Enzymhistochemie
4. Symptomatik
5. Diagnostik
6. Therapie
6.1.1. Allgemeine Betrachtungen zur Therapie
6.1.2. Vergleichende Betrachtung der Therapieformen aus dem Schrifttum
6.2. Operative Therapie
6.3. Strahlentherapie
6.4. Chemotherapie
6.5. Immuntherapie
6.6. Unterstützende Therapie

7. Prognose
8. Tabellarische Zusammenfassung der Literaturfälle
9. Kasuistik

D. DISKUSSION

E. ZUSAMMENFASSUNG

F. SCHRIFTTUM

A. EINLEITUNG

1. EINFÜHRUNG IN DIE PROBLEMATIK UND FRAGESTELLUNG

Bei der Betrachtung der Entität "RETIKULOSARKOM" unter heutigen Gesichtspunkten stellt sich dem Autor zunächst die Problematik in der histologischen Definition der Tumorzellart selbst.

Das morphologische Bild des Tumors mit seinen Varietäten gab den verschiedenen Autoren des Weltschrifttums in der Vergangenheit Anlaß zu den unterschiedlichen Auffassungen über die histologische Klassifikation der Tumorzellart. Eine einheitliche Meinung bestand lediglich darüber, daß es sich um einen "proliferierenden Prozeß" des "lympho-retikulären oder retikulo-endothelialen" Gewebes handelte (LUKES 1971, 151).

Ursache dieses Meinungsstreites bis in die sechziger Jahre war das Insistieren der Pathologen auf den rein morphologischen Merkmalen bei der histologischen Klassifikation der Non-Hodgkin Lymphome heutiger Auffassung. Begünstigt wurde dies durch die Fehldeutung der Histogenese, die Unkenntnis tumorbiologischer und zytopathologischer Vorgänge.

So dürften auch die von MUNVES 1932 (170) bei HÜCKEL 1934 (106) beschriebenen Rundzell-, Spindelzell- und gemischtzelligen Sarkome der Harnblase nach heutigen Kenntnissen den Lymphomen zugeordnet werden, wie auch die Histiozytosarkome, Lymphoretikulosarkome und ein Teil der groß- und polymorphzelligen Lymphosarkome des Schrifttums als Tumore ein und derselben Zellart, transformierter Blasten der B-Lymphozyten aufgefaßt werden müßten.

Basierend auf der Definition der Retikulumzelle durch RIBBERT 1889 (197) und dem Retikulo-Endothelialen System durch ASCHOFF 1925 (11), gab OBERLING 1928, 1934 (177, 178) einem Tumor dieser Zellart den Namen "RETIKULOSARKOM".

Einen Zusammenhang zwischen Retikulozyten und Lymphozyten erkannten bereits DOWNEY und WEIDENREICH 1912 (61), die meinten, daß aus den Retikulozyten "reife" und "unreife" Lymphozyten entstehen. GHON und ROMAN 1916 (84) beschrieben bereits ein großzelliges Rundzell- und polymorphzelliges Sarkom der Lymphknoten.

Das polymorphe Bild des Tumors und die vorherrschende Meinung über seine Entstehung aus den originären Histiozyten bereiteten den Pathologen über lange Jahre klassifikatorische Schwierigkeiten.

ROULET 1930 und 1932 (210, 211) erkannte eine "reife" und "unreife" Form, RÖSSLE 1939 (201) nannte sie "zelluläre" und "fibrillenbildende", DE OLIVEIRA 1936 (176) hatte noch eine "gemischzellige" Form hinzugefügt. CALLENDAR 1934 (38) sah die Entstehung aus sogenannten "stem cells" über Monozyten zum "reticulocytic sarcoma". EHRLICH und GERBER 1935 (66) formulierten ein "retikuläres Lymphosarkom", FLEMMING (74) sah die Histogenese in den "Keimzentren" der Lymphknoten, eine Beobachtung, der RÖSSLE 1939 (201) energisch widersprach, ebenso wie er die Histogenese aus Lymphoblasten und Lymphozyten verneinte. Lediglich für die großen, runden Zellformen, die "Monozyten", räumte er die Genese aus den "Retikulumzellen" ein, die er durch Mobilisation aus einer "Mutterzelle" entstanden glaubte. Zu erwähnen ist ein Ergebnis von APITZ 1937 (9), der in den Zellen einer "großzelligen Monozytenleukämie" positive Oxydasereaktion nachweisen konnte.

ROBB-SMITH 1938 (199) legte eine Klassifikation vor, in der er das "Retikulosarkom" als "dictiocytic reticulosarcoma", "dictiosyncytial reticulosarcoma" und ein "polymorphic reticulosarcoma" berücksichtigte. GALL ET AL. 1941 und 1942 (79, 80) klassifizierten das Retikulosarkom als "stem cell lymphoma" und "clasmocytic lymphoma", wobei sie diese Einteilung nach morphologischen Kriterien und Zellreifungsgrad formulierten. Als "malignant lymphoma, histiocytic type und malignant lymphoma mixed lymphocytic and reticulum cell type" teilten RAPPAPORT ET AL. 1956 (192) die Tumorart in ihre Lymphom-Nomenklatur ein.

Nachdem die Hodgkin Lymphome als eigenständige Tumorart klassifiziert waren, wurden die übrigen Lymphome unter dem Oberbegriff Non-Hodgkin Lymphome eingeteilt.

RAPPAPORT 1966 (193) stellte in Amerika seine bis heute gebräuchliche Klassifikation vor, der er pathomorphologische und klinische Beurteilungskriterien zugrunde legte. Das Reticulosarkom alter Entität wurde nach seiner Zellart "histiocytic und lymphocytic-histiocytic", nach seinem Muster "nodular und diffuse" sowie nach dem Reifungsgrad "undifferentiated" eingeteilt.

Die Ergebnisse elektronenmikroskopischer, enzymzytochemischer und histoimmunologischer Untersuchungen (LENNERT ET AL. 1962, LENNERT ET AL. 1965, LENNERT und NIEDORF 1969, DAMESHEK 1963, STEIN ET AL. 1972, STEIN ET AL. 1973, KAISERLING und LENNERT 1974, GERARD-MARCHANT 1974, LENNERT 1975, STEIN 1975 (136, 135, 137, 55, 230, 231, 120, 83, 140, 234) erlaubten LENNERT 1975 (140) und STEIN 1976 (235) eine differenzierte Neuordnung der NON-HODGKIN LYMPHOME auf europäischer Basis. Die Zellart des Reticulosarkoms alter Entität konnte als Zelle transformierter Blasten der B-Regionen mit sekretorischer IgM-Produktion identifiziert und der Tumor als Immunoblastisches Sarkom formuliert werden.

Nach dem Vorhandensein oder Fehlen von bestimmten immunologischen Markern und enzymzytochemischen Reaktionen konnte STEIN 1976 (228) diesen Tumor in ein Immunoblastisches Sarkom B-/T-/O-Zell Typ unterteilen, ebenso konnte ein originäres Reticulosarkom bestätigt werden.

In den sonst gebräuchlichen Klassifikationen wird der Tumor nach DORFMAN (1974) und modifiziert 1975 (59/60) als "diffuse lymphoma histiocytic" und nach LUKES und COLLINS 1974 (152) als "B-cell/T-cell immunoblastic lymphoma" eingeordnet.

Wegen der unterschiedlichen Beurteilungskriterien der beiden gebräuchlichsten Klassifikationen, der KIEL und RAPPAPORT KLASSIFIKATION,

und damit verbunden der Inkongruenz einiger Entitäten verschiedener Malignitätsgrade, ist eine klinisch-therapeutisch-prognostische Beurteilung der alten Entität "Reticulosarkom", bezogen auf den aktuellen Stand, sehr schwierig.

Auch können die Fallveröffentlichungen aus dem Schrifttum wie die eigenen Beobachtungen wissenschaftlich nur mit Vorbehalt zu Vergleichen herangezogen werden, da sie dem heutigen Standard diagnostischer und therapeutischer Anforderungen nicht gerecht werden. Ebenso stehen zur Zeit dem Autor keine neueren Veröffentlichungen über das Immunoblastische Sarkom mit Manifestation in der Harnblase zur Verfügung, die definitive Aussagen zuließen.

Es soll daher Aufgabe sein, anhand der Publikationen, der modernen Literatur über die großzelligen, histiozytären Non-Hodgkin Lymphome mit hohem Malignitätsgrad und der neueren therapeutischen Erkenntnisse über die Harnblasentumoren den Wissensstand über das Immunoblastische Sarkom mit Manifestation in der Harnblase in epidemiologischer, klinisch-diagnostischer, pathologischer, therapeutischer und prognostischer Hinsicht darzustellen.

A. 2. DAS RETIKULOSARKOM DER HARNBLASE IM SCHRIFTTUM

Die Manifestation des Retikulosarkoms in der Harnblase wird von den verschiedenen Autoren wie HERBUT 1952 (95) und MC CREA und POST 1955 (52), VIDYARTHI 1971 (259) und MOSTOFI 1975 (169) als sehr selten beschrieben.

Die erste Veröffentlichung eines Lympho-Retikulosarkoms der Harnblase erfolgte durch DUPONT und MISRACHI 1931 (63). Weitere 13 histologisch als Retikulosarkome definierte Tumorentitäten der Harnblase konnten als Fallbeschreibungen und 4 statistisch erwähnte Fälle der zugänglichen Literatur entnommen werden.

CAMERA 1952 (39), ZAFFAGINI 1954 (279) publizierten je ein Retikulosarkom, DELAINI 1954 (87) ein Angio-Retikulosarkom und FERNANDEZ 1955 (70) ein Retikulosarkom der Harnblase. RAPPAPORT 1956 (192) erwähnt statistisch unter 253 Lymphomen der Harnblase ein Retikulosarkom.

MATTEA 1959 (159) beschrieb ein Retikulosarkom, ALVISI 1960 (5) ein Retikulo-Histiozytom, CORRADO und STANGONI 1960 (49) ein Lympho-Retikulosarkom und SPALLINO 1961 (227) ein Retikulosarkom.

TREVER 1958 (246) und BATTKE 1965 (15) sahen je ein Retikulosarkom der Harnblase in Verbindung mit einer Retroperitonealen Fibrose.

ROSENBERG ET AL. 1961 (203) erwähnten statistisch unter 1.269 Lymphomen 2 Retikulosarkome der Harnblase.

GIBERTINI und FERRARI 1964 (85) publizierten ein Histiozytosarkom, das sie in ihrer Klassifikation den Lympho-Retikulären Tumoren zuordneten.

WANG ET AL. 1969 (270) beschrieben neben anderen Lymphomen ein inoperables Retikulosarkom der Harnblase, das sie mit Erfolg bestrahlen konnten.

Statistisch erwähnt GORSKI 1966 (90) ein Retikulosarkom, letztmalig fanden wir die Entität in einer Veröffentlichung von KOLLIAS und BÖCKER 1973 (125), die diesen Tumor, nach einer rezidivierenden Harnblasenpapillomatose mit Entartung in ein Adenocarcinom entstanden oder parallel dazu entwickelt, in seiner Ausbreitung loko-regionär und in seiner Dissemination als inkurabel diagnostizierten und histologisch sicherten.

Wir glauben, daß bei einer Reklassifizierung anderer Lymphomentitäten, falls überhaupt aus descriptiven morphologischen Bildern möglich, wir sicherlich Zellarten finden, die der damaligen Auffassung des Retikulosarkoms und der heutigen des immunoblastischen Sarkoms entsprechen würden. Hier könnte man insbesondere an die Veröffentlichungen von LEVANT und ROSENFIELD 1947, WANG ET AL. 1969, SANTINO 1970 und BHANSALI 1960 denken (142, 270, 213, 17).

B. ALLGEMEINER TEIL

1. EINTEILUNG DER BÖSARTIGEN, NICHT EPITHELIALEN HARNBLASENTUMOREN

Ähnliche Schwierigkeiten wie die Klassifikation der Malignen Lymphome bereitete wegen der Heterogenität ihrer Zellformen die Einteilung der malignen, nicht epithelialen Harnblasentumoren.

Die von KOSS 1975 (127) modifizierte Einteilung der WHO 1973 (MOSTOFI, 168) scheint den Anforderungen gerecht zu werden, die sich aus den Besonderheiten der Tumorzellformen ergeben.

TABELLE 1

I. Maligne, nicht epitheliale Tumoren des Muskelgewebes

1. Leiomyosarkom
2. Rhabdomyosarkom
2.1. Embryonales Rhabdomyosarkom
Syn. sarcoma botryoides, sarcoma myxomatosus
2.2. Rhabdomyosarkom, Erwachsenen-Typ

II. Andere, primäre, nicht epitheliale Harnblasentumoren

1. Malignes Phaeochromozytom
2. Maligne Lymphome
3. Plasmozytom
4. Maligne, mesodermale, gemischtzellige Tumoren
4.1. Carcinosarkom
Syn. Adenosarkom, Müller's Mischtumor
4.2. Osteo- und Osteochondrosarkom
5. Andere maligne Tumoren
5.1. Angiosarkom
5.2. Primäres Chorioncarcinom (WEINBERG)
5.3. Malignes Granular-Zell Myoblastom (RAVICH)

B. 2. KLASSIFIKATION DER NON-HODGKIN LYMPHOME

An eine Tumorklassifikation muß der Anspruch gestellt werden, daß sie eine Tumorart nach einheitlichen morphologischen, klinischen, therapeutischen und prognostischen Verhaltensrastern abgrenzt.

Die in der Vergangenheit von Autoren wie CALLENDAR 1934 (38), ROBB-SMITH 1938 (199), RÖSSLE 1939 (201), GALL ET AL. 1941, GALL und MALLORY 1942 (79, 80) und DE GAETANI 1949 (56) vorgestellten Klassifikationsmodelle wurden diesen Forderungen nicht gerecht. Auch die von RAPPAPORT ET AL. 1956 (192) formulierte Einteilung der Malignen Lymphome, ausgelegt nach rein morphologischen Merkmalen und Zellreifungsgraden unter Einbeziehung der Hodgkin Lymphome, kann zwar als Basis für die späteren Modelle bezeichnet, aber nicht reproduzierbar für die Klinik angesehen werden.

Nachdem als gemeinsame Basis die lymphatischen Zellarten festgestellt und die Histogenese geklärt werden konnten, einigten sich die Autoren nach Herauslösen der Hodgkin Lymphome als eigenständige Tumorform auf den klassifikatorischen Oberbegriff der "Non-Hodgkin Lymphome".

In Europa und in Amerika haben sich zwei Klassifikationen seither durchgesetzt, in Amerika RAPPAPORT 1966 (193) und in Europa die KIEL KLASSIFIKATION (GERARD-MARCHANT 1974, LENNERT 1975 (82, 83, 141) und modifiziert von STEIN 1976 (235)), deren Reproduzierbarkeit von den einzelnen Autoren unterschiedlich beurteilt und als praktikabel angesehen wird (OBRECHT 1979, 180) (Tab. 2).

TABELLE 2

KLASSIFIKATION DER MALIGNEN NON-HODGKIN LYMPHOME - VERGLEICHENDE DARSTELLUNG

KIEL (141, 82, 83)	ALTE ENTITÄT	RAPPAPORT 1966 (193)
Niedriger Malignitätsgrad		
1. CLL (Chron.-lymph.-Leukämie) leukämische u. aleukämische Form	1. identisch	1. ML. well differentiated lymphocytic diffuse
2. Immunozytome (leukämische u. aleukämische Verlaufsform)	2. Makroglobulinämie Waldenström	2. ML. lymphocytic with dysproteinemia
3. Zentrozytisches Lymphom Zentrozytisch/zentroblastisches Lymphom	3. M. Brill-Symmers	3. ML. lymphocytic poorly differentiated diffuse (nodular) ML. well differentiated lymphocytic, poorly differentiated lymphocytic, lymphocytic-histiocytic, histiocytic nodular or diffuse
Hoher Malignitätsgrad		
1. Zentroblastische Lymphome (aleukämische u. leukämische Verlaufsform)	1. Retikulosarkom	1. ML. histiocytic, nodular or diffuse, undifferentiated
2. Immunoblastisches Sarkom (aleukämische u. leukämische Verlaufsform)	2. Retikulosarkom	2. ML. histiocytic, diffuse
3. Lymphoblastisches Sarkom Typ ALL (aleukämische u. leukämische Verlaufsform)	3. Lymphosarkom	3. ML. undifferentiated Burkitt lymphoma, ML. poorly differentiated lymphocytic, diffuse undifferentiated non-Burkitt
4. Retikulosarkom (extrem selten)	4. Retikulosarkom	---

TABELLE 2 - Fortsetzung

LUKES und COLLINS (152)	KIEL- modifiziert nach STEIN 1976 (235)
Niedriger Malignitätsgrad	
1. B-cell-small lymphocyte CLL T-cell-Sézary syndrome (& mycosis funguides)	I. Lymphozytische Lymphome CLL -B-Typ, -T-Typ Prolymphozytenleukämie, Haarzellenleukämie, Mykosis funguides & Sézary Syndrom
2. B-cell-plasmocytoid lymphocytic	II. Lymphome der sekretorisches Ig-bildenden Zellen, plasmozytisches Lymphom, Lymphoplasmozytoides Lymphom (Immunozytom)
3. B-cell-small cleaved FCC (follicular center cells) B-cell-small cleaved FCC large cleaved follicular, follicular & diffuse diffuse, with or without sclerosis	III. Lymphome der Keimzentrumszellen (KZZ) zentroblastisches/zentrozytisches Lymphom (Germinoblastom), zentrozytisches Lymphom (Germinozytom) zentroblastisches Lymphom (Germinoblastisches Sarkom) Burkitt-Lymphom und Lymphom vom Burkitt-Typ
Hoher Malignitätsgrad	
1. B-cell-large non cleaved FCC	IV. Lymphoblastische Lymphome "convoluted-cell" Typ Prothymozytentyp - saure Phosphatase- und CR/ER-positiv -T-Typ = saure Phosphatase negativ, unklassifizierter Typ -B-Typ, -T-Typ, -B/T-Mangeltyp
2. B-cell-immunoblastic sarcoma T-cell-immunoblastic sarcoma	V. Immunoblastische Lymphome (Sarkome) -B-Typ,-T-Typ, -O-Typ
3. B-cell-small non cleaved FCC Burkitt type, non Burkitt type T-cell-convoluted lymphocyte	
4. U-cell-undefined	VI. Retikulosarkome

Die Charakteristik der RAPPAPORT-KLASSIFIKATION ist die Einteilung der Tumoren nach morphologischen Merkmalen "lymphocytic, histiocytic, lymphoblastic convoluted", nach Reifungsgrad "well and poorly differentiated" und nach Muster "nodular and diffuse". ROSENBERG und KAPLAN 1975 (206) fügten noch Aussagen über das onkologische Verhalten hinzu, indem sie die RAPPAPORT-KLASSIFIKATION noch um ein prognostisches Merkmal, in Histologien mit "good prognosis" (günstiger) und "poor prognosis" (ungünstiger) bezeichnet, ergänzten.

Neben den morphologischen Merkmalen berücksichtigt die KIEL-KLASSIFIKATION onkologisch-klinische Merkmale wie den Malignitätsgrad, das heißt die Ausbreitungsgeschwindigkeit des Tumors im Organismus,in dem sie ihre Tumorgruppen in Tumoren mit "niedriger (low grade malignancy) und hoher Malignität (high grade malignancy)" unterteilten.

Vor allem in der von STEIN 1976 (235) vorgestellten, modifizierten KIEL-KLASSIFIKATION werden die Charakteristika dieser Tumoreinteilung deutlich herausgehoben. Neben den bereits bekannten Merkmalen werden hier zellbiologische und zytopathologische, funktionelle Marker aufgrund immunologischer und fermenthistochemischer Untersuchungsbefunde mit eingefügt. Aus dieser Situation heraus haben sich zwangsläufig Überschneidungen und Inkongruenz mit den anderen gebräuchlichen Klassifikationen wegen der subtileren Aussagen ergeben.

Es wurde so die Möglichkeit gegeben, die Tumoren des lymphatischen Gewebes nach ihrem Entstehungsort, den T-Zell-Arealen und den B-Zell-Arealen mit Plasmazellreaktion (PZR) und Keimzentrumsreaktion (KZR), den verschiedenen Reifungsformen der Lymphozyten und ihren Blastentransformations-Produkten anhand spezifischer immunologischer Marker, sekretorischer, immunologischer Leistungen und spezifischer, differenter enzymzytochemischer Reaktionen neu zu ordnen (STEIN 1976, 235). Weiterhin charakteristisch für diese Einteilung ist die Berücksichtigung eines originären Retikulosarkoms, dem Tumor der zweiten Zellart des lymphatischen Gewebes, die von STEIN 1976 (235) in 4 Untergruppen differen-

ziert werden konnte.

Neben diesen bekanntesten und gebräuchlichsten Tumoreinteilungen werden vor allem in Amerika Klassifikationen von DORFMAN 1974 und modifiziert 1975 (59, 60) und LUKES und COLLINS 1974 (152) verwendet.

Die WHO empfahl 1976 (275) eine Klassifikation nach MATHÉ, RAPPAPORT ET AL. 1976 (155) als Arbeitsgrundlage für die Klinik der Non-Hodgkin Lymphome.

C. SPEZIELLER TEIL

EPIDEMIOLOGIE, PATHOLOGIE, KLINIK, DIAGNOSTIK, THERAPIE, PROGNOSE DES RETIKULOSARKOMS DER HARNBLASE UND KASUISTIK

1. ÄTIOLOGIE

Definitive wissenschaftlich gesicherte, vertretbare Erkenntnisse über die Ätiologie der Non-Hodgkin Lymphome der Harnblase, speziell auch für das Immunoblastische Sarkom, können aus der vorliegenden Literatur nicht abgeleitet werden.

Lange Zeit wurde von den verschiedenen Autoren die Meinung vertreten, daß die Retikulo- und Lymphosarkome alter Entität aus den normalen Lymphfollikeln der Harnblasenwand hervorgehen. Allerdings gab es unter den verschiedenen Autoren gegenteilige Auffassungen über das normale Vorkommen von Lymphfollikeln in der Harnblasenwand (PIERSOL 1904, RATHBURN 1937, COLBY 1956, STÖHR 1963 (187, 195, 46, 239)). Bereits CHIARI 1881 (44) und ZOLLINGER 1966 (281) vertraten die Meinung, daß in der Blasenwand sekundär durch entzündliche Metaplasien Lymphfollikel entstehen können. LEVANT und ROSENFIELD 1947 (142), BORSKI 1960 (29), BHANSALI ET AL. 1960 (17), SANTINO 1970 (213) und AQUILINA 1974 (10) bestätigten diese Theorie in ihren eigenen Beobachtungen, in dem sie die anamnestisch erwiesenen, rezidivierenden Cystitiden ursächlich für die Induktion der Tumoren ihrer lympho-retikulären Entitäten in Zusammenhang brachten. Lediglich MALONEY 1947 (153) vertrat die Meinung, daß Lymphome auch ohne Cystitis-Anamnese in der Harnblase entstehen können.

DE GAETANI 1949 (56) und FERNANDEZ 1955 (70) vermuteten, daß durch zelluläre Hyperplasie und Überfunktion von Zellbestandteilen auf dem Boden plasmazellulärer Metaplasien lymphoretikuläre Proliferationen in der Harnblase entstehen. Die Argumentation von MATTEA 1955 (159) war ähnlich. Er sah diesen Prozeß als neoplastische Degeneration hyperpla-

stischer, lymphatischer Zellelemente der Mukosa, entstanden durch Einwirkung cancerogener Faktoren, die durch endogene Metabolite induziert und aktiviert wurden. Gleichzeitig zieht er Chromosomenschädigungen und Anomalien als mögliche Ätiologie in Betracht. Die Untersuchungen von HELLRIEGEL 1979 (94) zeigten bei den Ergebnissen von Chromosomenanalysen von Tumorzellen des Retikulosarkoms signifikant gehäufte 14_q-Markerchromosome der Chromosomengruppen C, D und E. Er stützte sich hierbei auch auf Forschungsergebnisse von MARK 1975 (154), FUKUHARA 1976 (78) und FLEISCHMANN 1977 (73).

TREVER 1958 (246), BATTKE 1965 (15) und LE VINE 1964 (143) sahen einen ätiologischen Zusammenhang zwischen der retroperitonealen Fibrose ihrer Beobachtungen und der Entstehung des Retikulosarkoms der Harnblase, konnten sich aber nicht zu einer definitiven Äußerung entschließen. Sie waren sich im unklaren darüber, ob die retroperitoneale Fibrose zu dem Retikulosarkom der Harnblase geführt hat oder ob die Fibrose als reaktive Erscheinung des Retikulosarkoms der Harnblase anzusehen war und nur die primär auffällige Symptomatik der Fibrose die eigentliche Ursache kaschiert hatte.

CAPURO und ELDRIDGE 1978 (40) sahen das gehäufte Vorkommen von Retikulosarkomen - autoptisch gesicherte Histologien - in der Umgebung einer Fabrik durch extreme Exposition von Lösungsmitteln. Induktion von Retikulosarkomen unter Behandlung mit Colchicin sahen BOUCHER und WRIGHT 1973 (30), GUETTNER ET AL. 1971 (92) mit 7 Hydroxytheophyllin, WISHART 1973 (277), SLATER ET AL. 1976 (221) und BIRKELAND ET AL. 1973 (20) mit Azathiaprine.

Die Entstehung von Retikulosarkomen unter immunsuppressiver Therapie beschrieben JUH'ASZ 1967 (118) und KINLEN 1970 (123). VESSELINOVITCH ET AL. 1975 (264) konnten experimentell mit Benzpyren bei Mäusen Retikulosarkome hervorrufen.

RAPOSA ET AL. 1979 (191) sahen eine Zunahme von Non-Hodgkin Lymphomen unter alkalyrender Behandlung.

Gleichlautend sind die Aussagen von HAVEMANN 1979 (93) und DUTZ 1979 (65), die für die Entstehung Immunoblastischer Lymphome eine Immunkörpergleichgewichtsstörung als Ursache ansahen. Diese Störung kann Ausdruck angeborener oder erworbener Immundefekte oder einer zu geringen Antignität der Tumorzellen sein. DUTZ 1979 (65) formuliert, daß Infekte, die bereits im Kindesalter durchgemacht wurden, zu einer Verringerung der zellulären Immunität führen können und es dadurch zu einer verminderten T- und überschießenden B-Immunkörpergleichgewichtsstörung kommen kann. Weitere Reize durch rezidivierende Infekte führen zu einer IgA sezernierenden Plasmazellhyperplasie, die am Ende der Entwicklung Mutation zu immunoblastischen Zellen zeigen.

In seinen Beiträgen zur Tumorimmunologie stellt FRIEMEL 1973 (75) für die Entstehung von Tumoren sechs Hypothesen auf, von denen zwei in diesem Zusammenhang von Interesse sind.

1. Spontane Neoplasien des lymphatischen Gewebes entstehen häufiger, wenn Immunmangelkrankheiten vorliegen.
2. Immunsuppressive Maßnahmen können das Tumorwachstum begünstigen.

COOPER 1975 (47) zitiert die Untersuchungsergebnisse von O'TOOLE 1974 (184), der die Abwehr gegen Blasentumorzellen den B-Lymphozyten zuschreibt.

C. 2. HÄUFIGKEIT, ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG

Die Manifestation des Retikulosarkoms in der Harnblase wird von den verschiedenen Autoren als eine Seltenheit beschrieben (BHANSALI ET AL. 1960, VIDYARTHI 1971, ROTTER 1979 (17, 259, 209)).

KOSS 1975 (129) bezeichnet das Vorkommen der Malignen Lymphome in der Harnblase als zweitgrößte Tumorgruppe nach den Geschwülsten des Muskelgewebes, MOSTOFI 1975 (169) gibt den Anteil der Lymphome bei den Blasentumoren mit 1 % aller bösartigen nicht epithelialen Harnblasentumoren an; eine Häufigkeit von 15 % der retikulo-endothelialen Tumoren unter den malignen, mesenchymalen Neoplasien der Harnblase beschrieb ZOLLINGER 1966 (281), 13 % geben SUFRIN ET AL. 1977 (242) an.

RAPPAPORT 1956 (192) erwähnt unter 253 Malignen Lymphomen 1 Retikulosarkom der Harnblase. ROSENBERG ET AL. 1961 (203) fanden in einem Kollektiv von 1.269 Malignen Lymphomen 2 Retikulosarkome in der Harnblase. GORSKI 1966 (90) konnte statistisch 1 Retikulosarkom unter 131 neoplastischen Tumoren der Harnblase erwähnen. KOLLIAS und BÖKKER 1973 (126) fanden in einem Kollektiv von 1.358 Harnblasentumoren und 576 Neoplasien nur 1 Retikulosarkom der Harnblase.

ABDEL-KADER 1974 (1) berichtete aus der Urologischen Klinik in Bonn über 1 Retikulosarkom in einer Statistik von 231 Harnblasentumoren. Unsere eigenen Beobachtungen umfassen ein Kollektiv von 950 Harnblasentumoren, unter denen wir nur 1 Retikulosarkom der Harnblase fanden.

Nach den Ergebnissen des MANUAL REVISION COMMITTEE OF THE UICC (252) liegt die Krankheitshäufigkeit der Non-Hodgkin Lymphome bei Männern und Frauen meist im höheren Alter.

Aus der vorhandenen Literatur kann geschlossen werden, daß statistische Angaben über die Altersverteilung der Immunoblastischen Sarkome mit verschiedenen Organmanifestationen gleichermaßen Geltung haben. Dies kann auch im Hinblick auf die identischen alten Entitäten und die Entitä-

ten der RAPPAPORT-KLASSIFIKATION gesagt werden.

GALL ET AL. 1942 (79) geben den Altersmedian mit 55 Jahren für Frauen und 43 Jahren für Männer an. KOSS 1975 (127) sieht die Manifestation der Erkrankung zwischen dem 4. und 7. Dezennium. Zu gleichen Ergebnissen kommt VIDYARTHI 1971 (259).

GHIBERTINI und FERRARI 1964 (85) gaben das 6. Lebensjahrzehnt als häufigstes Manifestationsalter an. ZEITLER 1959 (280) fand in seiner Studie über das Sarkomproblem den Krankheitsbeginn der Retikulosarkome im 4. Dezennium und eine Häufung im 6. und 7. Lebensjahrzehnt. Als Ergebnisse sahen in ihren Kollektiv-Studien KÖNIG ET AL. 1979 (125) eine deutliche Krankheitshäufigkeit zwischen dem 4. und 8. Lebensjahrzehnt, SCHUMANN 1979 (218) zwischen dem 6. und 8. Dezennium, zu dem gleichen Ergebnis kamen FRITSCH und KUTTIG 1976 (76). Die Angaben von SANDRITTER 1979 (212) beziehen sich auf das 6. und 7. Lebensjahrzehnt.

Der von ROSENBERG ET AL. 1961 (203) errechnete Altersmedian betrug bei Männern 48,4 Jahre und bei Frauen 51,1 Jahre, insgesamt 50,1 Jahre. MEUSERS 1979 (162) sah in seiner Lymphomstudie den Beginn der Erkrankung im 3. Lebensjahrzehnt und einen Gipfel im 5. und 6. Lebensjahrzehnt retrospektiv. Den Altersmedian gab er bei Frauen mit 51,5 Jahren und bei Männern mit 66 Jahren in einer prospektiven Studie an, retrospektiv mit 64 Jahren für das gesamte Kollektiv und prospektiv mit 62 Jahren. Aus dieser prospektiven Studie kann man deutlich einen kleinen Krankheitsgipfel zwischen dem 3. und 4. Lebensjahrzehnt und ab dem 45. Lebensjahr einen fast linearen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit bis zur Mitte des 6. Lebensjahrzehnts erkennen.

Ähnliche Ergebnisse können wir aus dem Schrifttum vorlegen. 3 Patienten erkrankten im 3. Lebensjahrzehnt, 2 Patienten im 4. Lebensjahrzehnt, 4 Patienten im 5., 3 Patienten im 6. und 1 Patient im 7. Lebensjahrzehnt.

Ohne genaue Zahlenangaben sagt KOSS 1975 (127), daß Frauen häufiger an Retikulosarkomen der Harnblase erkranken als Männer.

GALL ET AL. 1942 (79) sahen keinen Unterschied in der Geschlechtsverteilung. ZEITLER 1959 (280) sah ein Verhältnis der Krankheitshäufigkeit von 39 Frauen und 29 Männern, das entspricht einem Verhältnis von 1 : 0,74. VIDYARTHI 1971 (259) gibt das Verhältnis der Krankheitshäufigkeit Männer : Frauen mit 1 : 2 - 3 an. GIBERTINI und FERRARI 1964 (85) sehen keine Differenz unter den Geschlechtern. MEUSERS ET AL. 1979 (162) geben das Verhältnis der Geschlechtsverteilung Männer : Frauen mit 0,9 : 1 für die retrospektive Studie und mit 0,8 : 1 für die prospektive Studie an.

Unter den 13 Fällen des Schrifttums waren 7 Männer und 6 Frauen, das entspricht einem Verhältnis von 0,85 : 1 und deckt sich mit den Aussagen von MEUSERS.

C. 3. TUMORPATHOLOGIE

3.1. PATHOANATOMIE

KOSS 1975 (129) beschreibt die Harnblasenlymphome vom cystoskopischen Bild her als große, meist runde, solide Tumormasse, die unter häufig intaktem Urothel die Harnblasenwand zum Blasencavum vorwölbt.

Mitunter wird nur eine zentrale Ulceration gesehen, mitunter auch ausgedehnte mit teils inkrustierten Fibrinbelägen und entzündlichen Veränderungen in der Tumorperipherie, wie sie bei soliden, breitbasigen Harnblasentumoren häufig angetroffen werden. Nach Meinung von BROSIG 1973 (32) entsteht dieses Krankheitsbild sekundär reaktiv und ist für die comittierende Miktions- und Schmerzsymptomatik verantwortlich.

Wie die Harnblasencarcinome können die Lymphome ebenfalls multifokal in der Blase auftreten (NAGEL 1962, 176), und zwar in der Form mehr oder weniger großer, runder, halbkugeliger Massen (DUPONT und MISRACHI 1931, ZAFFAGINI 1954 (63, 279)). Bevorzugte Lokalisationen werden im Prinzip nicht beschrieben, auch dem Schrifttum konnten wir den Befall in allen Blasenabschnitten einschließlich des Trigonum (DUPONT und MISRACHI 1931, CORRADO und STANGONI 1960) (63, 49) entnehmen.

Die Beschreibung der cystoskopischen Bilder aus dem Schrifttum entspricht von der Qualität des Tumors her gesehen der Lehrbuchauffassung. Sicher haben in dem einen oder anderen Fall die ausgeprägten Begleitveränderungen den Untersucher bei der Description des gesehenen Bildes zu voluminöseren oder abstrakteren Definitionen verleitet.

Außergewöhnlich wurden nur 2 Fälle beschrieben: der casus von BATTKE 1965 (15), bei dem der Tumor wie ein dicker Regenwurm, an einem Ende fixiert, in das Blasenlumen hereinhing, wobei bemerkenswerterweise der gesamte Tumor von Urothel überkleidet war. Bei unserer eigenen Beobachtung Nr. 1 sahen wir den Tumor wie einen Tannen- oder Eiszapfen vom Blasendach in das Lumen hineinragen.

In den übrigen Fällen wurde das Tumorbild als grau-weißlich oder rötlich und bernsteinartig beschrieben. Übereinstimmend wurden seine feste Konsistenz und die Breitbasigkeit seines Verhältnisses zur Blasenwand charakterisiert. Die Größenangaben variierten von Mandarine, Kleinapfel bis zur Orange und "Mamelone", teils erscheint der Tumor scharf begrenzt, teils weniger scharf, je nach reaktiven Begleitveränderungen. Neben den runden und ovalen Formen sind eine Pilz- und eine polypöse Wuchsform beschrieben worden, die man interpretierend sicher nicht im Sinne des papillären Wachstums epithelialer Harnblasentumoren, sondern mehr als zerfurchte oder sekundär entzündlich ödematöse Wandhyperplasie ohne primären Tumorcharakter auffassen kann.

Entsprechend der geltenden Lehrmeinung konnten einige Autoren eine zentrale Ulceration des sonst den Tumor bedeckenden, intakten Urothels erkennen. In anderen Fällen wurden ausgedehntere Ulcerationen, Nekrosen und Inkrustate an der Oberfläche mit mehr oder weniger heftigen Umgebungsreaktionen beschrieben. Als einzige Ausnahme beschrieb ALVISI 1961 (5) das Aussehen der Proliferation als "zottig".

Man kann daraus durchaus folgern, daß der Tumor makroskopisch, pathoanatomisch gut von den epithelialen Neoplasien der Harnblase zu differenzieren ist.

Die Operationspräparate der operativ behandelten Fälle wiesen alle die gleiche Kennzeichnung auf, genauso wie das Präparat unseres Falles Nr. 2. Die Schnittfläche erschien rötlich, grau oder weißlich, die Konsistenz war mittelfest, von fleischartigem Chrarakter. Zum Teil wurden auf der Schnittfläche hämorrhagische Bezirke und Nekrosen im Tumorgewebe selbst gefunden. Rein makroskopisch war eine Abgrenzung zum umgebenden normalen Gewebe nicht möglich, da der Tumor mit seinen Zellverbänden ein infiltrierendes und invasives Wachstum zeigte. In einigen Fällen war der Tumor zur Umgebung noch gut abgegrenzt.

Wenn man die Pathomorphologie der Zellart kennt, ist diese aggressive Wuchsform verständlich und neben den zellbiologischen Spezifitäten ein Beweis für die Malignität.

C. 3.2. HISTOPATHOLOGIE

Das histologische Bild des Retikulosarkoms alter Entität wird von Wucherungen großer, polymorpher Zellen beherrscht. Neben diesen charakteristischen Zellformen werden gleichermaßen histiozytäre, fibroblastische, plasmazelluläre und lymphoblastische Zellelemente im Gewebe gefunden. Mitunter werden Zellen mit zytoplasmatischen Ausläufern gesehen, die miteinander verbunden sind. Dazwischen werden kleine runde, an reife Lymphozyten erinnernde Zellen und eosinophile Granulozyten gesehen. Das Zytoplasma ist acidophil (H. E. Färbung), nur DELAINI 1954 (57) konnte ein basophiles Zytoplasma beschreiben. Die Zellkerne sind groß, rund, oval oder auch gelappt oder gekerbt (WANG ET AL. 1969 (270)).

Das Kernchromatin ist unterschiedlich spärlich oder reichlich, verdichtet oder granuliert, Kerneinschlüsse in Form von Vakuolen oder Nukleolen sind beschrieben. Es fallen die häufigen Mitosen auf. Mit der Silberimprägnation wird ein argentophiles Retikulinfasernetz sichtbar, in das die Zellen eingebettet sind.

Die Zellverbände zeigen ein invasives und destruierendes Wachstum und durchsetzen häufig die gesamte Blasenwand, breiten sich auch intrazellulär aus.

In allen histologischen Befunden sind Mitosen nur in den charakteristischen polymorphen Zellformen gesehen worden.

Morphologisch entspricht die Histologie des Immunoblastischen Sarkoms der alten Entität Retikulosarkom zumindest in einem Teil der Publikationen des Schrifttums.

SANDRITTER 1979 (212) beschreibt eine diffuse Wucherung großer, heller Zellen mit breitem, basophilem Zytoplasma.

Der Kern ist groß, rund bis oval mit 1 bis 3 prominenten Nukleolen (STEIN 1976, PIRINGER 1979 (235, 188)) und hat eine deutliche Kernmembran. Das Kernchromatin ist reichlich und erscheint retikulär oder verdichtet. Elek-

tronenmikroskopisch lassen sich reichlich Poly- und Ribosomen nachweisen (STEIN, KAISERLING ET AL. 1974, LENNERT ET AL. 1975 (120, 140, 141)).

Phagozytose oder Faserbildung können licht- oder elektronenmikroskopisch nicht nachgewiesen werden (LENNERT 1975, 140, 141). Daneben werden nicht neoplastische Histiozyten mit zum Teil Phagozytose und Epitheloide gesehen (PIRINGER 1979, 188). Dieser rein blastischen Variante des B-Zell Immunoblastom steht eine plasmoblastische Variante mit Plasmoblasten und Plasmozytoiden (PIRINGER 1979, STEIN 1976 (188, 235)) gegenüber.

Immunoblastische Sarkome der T-Zell-Areale werden als sehr selten beschrieben und von PIRINGER 1979 (188) als hochgradig anaplastisch bezeichnet. Ihre Zellen sind stark basophil, sie weisen einen großen, zentralen Nukleolus auf.

Durch elektronenmikroskopische Untersuchungen konnte die Retikulumzelle in 4 Untergruppen unterteilt werden (LENNERT 1975, 140, 141, STEIN 1976, 235):

1. phagozytierende Retikulumzelle = Histozyt,
2. fibroblastische Retikulumzelle,
3. dentritische Retikulumzelle der B-Zell-Areale mit der Fähigkeit der Immunphagozytose,
4. interdigitierende Retikulumzelle der T-Zell-Areale.

Neoplasien aus diesen Zellformen werden für wahrscheinlich gehalten.

C. 3.3. IMMUNPATHOLOGIE UND ENZYMHISTOCHEMIE

Der Nachweis, daß es sich bei den polymorphen, großen Tumorzellen um transformierte Immunoblasten von B- und auch T-Lymphozyten handelte, war erst durch immun- und enzymhistochemische sowie immunologische Untersuchungstechniken möglich.

Es gelang, die Monoklonalität des IgM nachzuweisen und für die Immunoblasten eine erhöhte Reaktionsintensität der monoklonalen Ig-Reaktion zu differenzieren (STEIN, LENNERT 1972, STEIN, KAISERLING ET AL. 1974, LENNERT, MOHRI, STEIN und KAISERLING 1975, STEIN 1975, STEIN 1976 (230, 138, 233, 120, 141, 234, 235)). Es gelang, zytoplasmatisches und Membran-IgM in Simultanpräsenz in den Immunoblastischen Lymphomzellen zu lokalisieren (STEIN 1976, STEIN 1978, STEIN und TOLKSDORF 1979 (235, 236, 237)). Mit Hilfe der Immuno-Peroxydasereaktion (TAYLOR und BURNS 1974, 244) wurde die sekretorische IgM-Bildung in den Immunoblasten nachgewiesen, und die vorhandenen PAS-positiven Zytoplasmaeinschlüsse gelten als verläßliches Material der sekretorischen Ig-Synthese (STEIN 1976, 235). Daneben wurden immunologische Merkmale gefunden in Form von distinkten Immun-Rezeptoren wie C3b- und C3d-Komplementrezeptoren (STEIN 1978, 236), letzteres nur als Fragment, daneben war der Maus-Erythrozyten-Rosetten-Test häufig positiv.

Als charakteristische Subvariante des Immunoblastoms konnte aufgrund des Fehlens der IgM und des Nachweises eines positiven Maus-E-Rezeptors der Nachweis T-Immunoblastischer Lymphomzellen erbracht werden. Bei einem Teil dieser Blasten wurden keine Marker gefunden, etwa 30 bis 40 %. Diesen Typ definierte STEIN 1979 (237) als Null-Typ, den er als die anaplastischste Form ansah und dem er in Bezug auf die Prognose große Bedeutung beimaß.

In seiner modifizierten Nomenklatur hat STEIN 1976 (235) die Entität Retikulosarkom als histiozytären Tumor der 2. lymphatischen Zellart be-

rücksichtigt. Die Existenz solcher Tumoren wird als höchst selten angesehen, in vivo kann aus Kiel noch nicht darüber berichtet werden.

Bei den in vitro Versuchen konnten in diesen Zellen das Fehlen der Membran- und zytoplasmatischen IgM und eine hohe Aktivität saurer und unspezifischer Esterase festgestellt werden. Neben einer positiven Immunphagozytose waren die Komplementrezeptoren C3b und C3d sowie der Rezeptor für Ig-Fc-Fragment positiv (MITUS ET AL. 1961, LENNERT 1973, STEIN ET AL. 1974, KAISERLING und LENNERT 1974, STEIN 1975, STEIN 1976, STEIN 1978, STEIN und TOLKSDORF 1979 (166, 138, 232, 120, 234, 235, 236, 237)).

Die Induktion von Immunoblasten durch Antigene wurde von BOLL 1979 und DIEHL ET AL. 1979 (26, 58) nachgewiesen, wobei es zu monoklonaler Ig-Reaktion mit Reaktionsintensität der Immunoblasten gekommen ist.

Als Zeichen einer vermehrten Immunaktivität wird der Anstieg des Ergastoplasmas angesehen.

C. 4. SYMPTOMATIK

Unter Berücksichtigung der Lokalisation des Tumors in der Harnblase gelten für das Retikulosarkom die gleichen Kriterien, wie sie für die Harnblasentumoren im allgemeinen beschrieben werden.

Neben den urologischen Symptomen muß man die der Zellart entsprechende Symptomatik berücksichtigen.

Man kann daher sagen, daß die Symptome unter drei Gesichtspunkten gesehen werden müssen:

1. Lokalisation,
2. Zellart und
3. Tumorausbreitung.

Als Leitsymptom für die Harnblasentumoren gilt die Hämaturie. Diese Hämaturien treten mit oder ohne Begleitsymptome, schmerzlos oder mit Algurie auf, über die Häufigkeit dieser Symptomatik werden von den verschiedenen Autoren im Schrifttum nur wenige voneinander abweichende Beobachtungen mitgeteilt.

VAHLENSIECK 1968 (256) gab die Häufigkeit der Hämaturien bei Harnblasentumoren mit 75 % an, davon hatten 10 % zusätzlich Miktionsbeschwerden. GORSKI 1966 (90) sah in seinem Krankengut von 137 Tumorpatienten bei 101 Patienten als einziges Symptom eine makroskopische Hämaturie. Das entspräche einer Häufigkeit von 74 %, 23 Patienten oder 17 % klagten zusätzlich über Miktionsbeschwerden. ABDEL-KADER 1974 (1) sah bei 81 % der Fälle Hämaturien, davon 47 % mit Miktionsbeschwerden, und die von ihm zitierten Autoren WALLER und HAMBER (268) sahen sie bei 83 %, TRIAL und ROZE (1960, 247) bei 66,6 % und ELGETI und LEHNERS (1960, 67) nur bei 60 % der Beobachtungen.

Harnsperren als Symptom fanden VAHLENSIECK 1968 (256) bei 3 % und ABDEL-KADER 1974 (1) bei 7 %.

Unter den 13 klinisch beschriebenen Beobachtungen der Retikulosarkome der Harnblase wurde bei 10 Patienten eine Hämaturie gesehen, das entspräche einem Prozentsatz von 77 % der Fälle insgesamt. Bei 6 Patienten wurden gleichzeitig Miktionsbeschwerden beobachtet, entsprechend 60 %. Eine Hämaturie als einziges Symptom wird bei 3 der 13 Patienten (23 %) gesehen. 2 der 13 Patienten (15 %) hatten nur Miktionsbeschwerden als Leitsymptom.

Unter den 10 Patienten mit der Hämaturie als Leitsymptom und Miktionsbeschwerden klagten 3 Patienten gleichzeitig über Schmerzen im Unterbauch oder in der Lumbalregion. Bei 2 der insgesamt 13 Patienten wurden Blasenentleerungsstörungen beobachtet. Bei einem Patienten mit gleichzeitig bestehender retroperitonealer Fibrose war ein Beinödem das Leitsymptom. Nur bei zwei Patienten wurde anamnestisch über eine Gewichtsabnahme berichtet.

Die durchschnittliche Zeit zwischen Auftreten der Erstsymptomatik und Diagnosestellung lag zwischen 4 und 24 Monaten. Nur in einem Fall wurde über eine Anamnese von 10 Jahren berichtet. VAHLENSIECK 1968 (256) formuliert, daß 1/3 der Patienten nach einem Monat, 1/3 bis zu 12 Monaten und 1/3 darüber hinaus in urologische Behandlung kommen.

In diesem Zusammenhang gibt GORSKI 1966 (90) zu bedenken, daß eine einmalige oder auch intermittierende, schmerzlose und schmerzhafte Mikro- und Makrohämaturie potentiell als spätes Erstsymptom eines Harnblasentumors angesehen werden müssen.

Berücksichtigt man den Lymphomcharakter des Retikulosarkoms alter Entität, so können Allgemeinsymptome, wie sie beim klinischen, praetherapeutischen Staging als B-Symptomatik beschrieben werden, auftreten. Das bedeutet, daß anamnestische Angaben über Gewichtsverlust von 10 % in 6 Monaten, Temperaturen um 38° C und Nachtschweiß neben den Symptomen eines Blasentumors ein erster Hinweis auf ein Lymphom sein können.

C. 5. DIAGNOSTIK

Die Methodik und das Prozedere urologischer Diagnostik für die Harnblasentumoren finden gleichermaßen auch für die Entitäten der Non-Hodgkin Lymphome Anwendung.

Empfehlungen diagnostischer Konzepte sollten neben der Topographie auch dem pathomorphologischen Substrat genügend Rechnung tragen. Außerdem sollte die tumorspezifische Ausbreitungsdynamik in alle Konzeptionen mit einbezogen werden. Diese resultiert aus der Histologie und dem ihr eigenen Malignitätsgrad und den bereits bekannten statistischen Erfahrungen (MUSSHOFF 1979, 171).

Während die epithelialen Harnblasentumoren wegen ihrer einheitlichen onkologischen Kennzeichnung praetherapeutsch gut klassifizierbar sind, konnten für die mesenchymalen Tumorarten für die Klinik reproduzierbare Schemata nicht erstellt werden. Da die TMM-Klassifikation (UICC 1978, 251) der epithelialen Harnblasentumoren nicht anwendbar war, andererseits aber ein geeignetes Konzept für die Hodgkin Lymphome bestand, übertrug man die Stadieneinteilung des HODGKIN DISEASE STAGING COMMITTEE ANN ARBOR 1971 (42), (FRITSCH und KUTTIG 1976, ULTMANN 1979 (76, 254)) für die Entitäten der NON-HODGKIN LYMPHOME (CARBONE ET AL. 1971, 42). Die Stadieneinteilung I bis IV gibt das klinisch manifeste Krankheitsbild zum Diagnosezeitpunkt wieder, den Organmanifestationen wird durch Hinzufügen internationaler Kürzel der Organanfangsbuchstaben Rechnung getragen. MUSSHOFF 1976 (175) stellte eine Modifikation vor, in dem er eine weitere Differenzierung einbrachte, mit der er Patienten mit nodalem und extranodalem Befall unterschied, wobei für die nodale Form die Ziffer 1 und für die extranodale Form die Ziffer 2 mit Organmanifestation E gekennzeichnet wurde. Als weiteres diagnostisch-anamnestisches Hilfsmittel wurde die B-Symtomatik mit eingebracht. Diese Symptomatik umfaßt einen Komplex von Allgemeinbeschwerden, die vor Diagnosestellung bestanden haben und die differenzialdiagnostisch durch die Dauer und ihre Komplexität ein Maß für die Rasanz der

Tumorausbreitung sein können. Es werden 3 wichtige Erscheinungsformen charakterisiert: Gewichtsabnahme über 10 % in 6 Monaten, Fieber in Permanenz über 38° C, Nachtschweiß, wobei das Fehlen dieser Symptomatik mit A zusätzlich zu dem Stadium, Organ oder nodaler Form gekennzeichnet und das Vorhandensein mit B gekennzeichnet wird (ROSENBERG ET AL. 1971, 205).

Zur Bestimmung der jeweiligen Stadien sind entsprechend verwertbare Konzepte notwendig, die sich an den bereits erwähnten Kriterien orientieren sollten.

Die Empfehlung therapeutischer Konzepte kann immer nur als solche angesehen werden, wie auch in unserem Fall. Sie soll nach gültigen Modalitäten und mit der Logik, die der Kenntis der speziellen Tumorbiologie gerecht wird, unter Einbeziehung statistischer Ergebnisse erstellt und vor allem praktikabel sein.

BROSIG 1973 (32) forderte für die therapeutischen Konzepte eine strenge individuelle Indikationsstellung auch nach ethischen und humanen Gesichtspunkten, und OBRECHT 1979 (180) empfiehlt für das Prozedere ein stufenweises Vorgehen.

Bei den Überlegungen zur Diagnostik des Immunoblastischen Sarkoms mit Manifestation in der Harnblase wird man von den 2 Grundvoraussetzungen zunächst ausgehen müssen, einmal dem Harnblasentumor, zum anderen von der Lymphom-Entität von hohem Malignitätsgrad. Daraus ergibt sich zwangsläufig die Notwendigkeit, charakteristische klinische und funktionelle Merkmale und Aktivitäten sowie Erscheinungsformen mit einzubeziehen. Hierbei sollte man sich nach MAYOR 1966 (156) der neuesten Untersuchungsmethoden und Techniken bedienen.

Für die Diagnostik der Harnblasentumoren sind von den verschiedenen Autoren praktikable Konzepte bereits vorgelegt worden (BLACKARD 1971, BOEMINGHAUS 1971, BROSIG 1973, VAHLENSIECK 1967 (22, 24, 32, 256)).

DIAGNOSTIK DES RETIKULOSARKOMS DER HARNBLASE

I. Standard-, Basis- oder obligatorische Untersuchungen klinisch-medizinisch, urologisch, röntgenologisch

1. sorgfältige allgemeine und spezielle Anamneseerhebung
2. gründlicher somatischer und urologischer Status
3. Laboruntersuchungen
3.1. Differentialblutbild und Blutsenkung einschließlich Thrombozytenzählung
3.2. Serumchemie
alle Parameter der Leber und Nierenchemie
alkalische Phosphatase und Serumeisen
Serumelektrolyte
Serumelektrophorese und Immunogramm (IgA, IgG, IgM, IgE)
3.3. Harn
a) qualitativ und quantitativ (übliche Parameter)
b) Harnsediment
c) Harnbakteriologie (Antibiogramm)
d) Harnzytologie
4. Röntgenuntersuchung
4.1. Röntgenübersichtsaufnahme und intravenöses oder/und Infusionsurogramm mit Blasenfüllungs- und -entleerungsaufnahme
4.2. Thorax
5. urologische Untersuchungen
5.1. Übersichtszystoskopie mit bimanueller Untersuchung in Narkose
5.2. transurethrale, probatorische Elektroresektion zur histologischen Sicherung
6. Pathologie
6.1. Histologie

II. Weiterführende obligatorische Untersuchungen

1. Stufenzystogramm
2. und/oder Computertomographie des kleinen Beckens
2.1. Ganzkörper-Computertomographie (CT)
3. Blasenangiographie
4. Lymphographie

III. Zusätzlich weiterführende Untersuchungen

1. Pathologie
1.1. Immunpathologie
2. Leberszintigraphie
3. Knochenszintigraphie
4. Immunstaging

IV. Untersuchungen zur Verlaufskontrolle

Die Modalitäten für die Diagnostik der Non-Hodgkin Lymphome sind von der UICC 1971 (252) festgelegt worden, wobei sich abzeichnet, daß diese Tumoren aus den gegebenen Erfordernissen interdisziplinär behandelt werden müssen.

Man kann demnach empfehlen, die Diagnostik des Immunoblastischen Sarkoms mit Manifestation in der Harnblase in 3 Stufen durchzuführen. Eine weitere 4. Stufe wird als Diagnostik zur Verlaufskontrolle eingefügt.

TABELLE 3

Praetherapeutische Klassifikation der Non-Hodgkin Lymphome (NHL) in Anlehnung an das HODGKIN DISEASE STAGING COMMITTEE ANN ARBOR 1971 - mit prozentualer Häufigkeit (42, 206)

STADIUM	
I_E	Befall einer einzelnen extralymphatischen Region (Organ) = 10 %
II_E	Befall von zwei oder mehreren extralymphatischen Regionen (Organen), lokalisiert auf einer Seite des Zwerchfells = 50 %
III_E	Befall von extralympatischen Regionen (Organen) oder Milz (III_S) und Lymphknotenregionen auf beiden Seiten des Zwerchfells = 30 %
IV_E	Disseminierter Befall extralymphatischer Organe mit oder ohne Befall benachbarter Lymphknoten = 10 %

Die Organbefunde werden nach folgenden international gebräulichen Kürzeln -/+ gekennzeichnet:
N = Lymphknoten, H = Leber, S = Milz, M = Knochenmark, O = Knochen, P = Pleura, D = Haut.

Zusätzlich werden Allgemeine Krankheitserscheinungen oder das Fehlen mit den ersten beiden Buchstaben des Alphabets gekennzeichnet:

A = ohne Allgemeinerscheinungen
B = mit Allgemeinerscheinungen

Beispiel: III_BAN+, H-, S- (B = Blase)

Obwohl bisher nur wenige Ergebnisse kleiner Patientenkollektive mit Immunoblastischen Lymphomen vorliegen, glauben MEUSERS ET AL. 1979 (162), spezifische und charakteristische Parameter und Merkmale ableiten zu können.

Bei der Anamneseerhebung können Hinweise für die B-Symptomatik (Gewichtsabnahme 10 % in 6 Monaten, Fieber über 38° C, Nachtschweiß) gegeben werden.

Anämien werden beobachtet, ebenso Thrombozytopenie und Lymphozytopenie.

Die Serumchemie gehört zum klinischen Standard, die Untersuchungen werden auch im Hinblick auf einen Eingriff zur Beurteilung des Risikos durchgeführt. Eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase kann auf Knochenbefall oder Leberbefall hindeuten. IgM im Serum kann beim Immunoblastischen Sarkom vermehrt oder normal sein, IgA und IgG vermehrt, vermindert oder normal. Monoklonales Ig kann nachgewiesen werden.

Die Urinuntersuchung in der vorgeschlagenen Form ist in der Urologie eine Selbstverständlichkeit. Der harnzytologische Nachweis von Retikulosarkomzellen gelingt nur selten (KOSS 1958, TWEEDALE 1977 (128, 250)).

Neben den urologisch interessanten Fakten kann man in der Leeraufnahme am Skelettsystem Tumorbefall erkennen.

Die Urographie gehört ebenfalls zu den Standarduntersuchungen. Die Blasenfüllungsaufnahme läßt Wanddefekte und Verdrängungen erkennen, ebenso das Entleerungsbild, das auch bei älteren männlichen Patienten einen Hinweis auf eine Blasenentleerungsstörung gibt.

Die Thoraxaufnahme ist zum Ausschluß eines pulmonalen Befalls nötig.

Die Übersichtszystoskopie gibt Aufschluß über eine mögliche Blutungsquelle und zeigt das Ausmaß einer Tumorveränderung, sagt aber nichts über die Qualität des Tumors aus. Bei der bimanuellen Untersuchung kann ein infiltratives Tumorwachstum in die Umgebung und ins kleine Becken festge-

stellt werden.

Die probatorische TUR wird zur Materialgewinnung für die histologische Untersuchung durchgeführt, gleichzeitig können Blutungen gestillt werden (VAHLENSIECK 1967, 255).

Das Stufenzystogramm wird zur Abgrenzung größerer Tumoren herangezogen und wird in einigen Kliniken als Standard durchgeführt (VAHLENSIECK 1968, BLACKARD 1971 (255,22)). Im amerikanischen Schrifttum wird diese Untersuchungsmethode auch superimposition cystography (COBB ET AL. 1965, LANG 1967 (45, 130)) oder Cystopolygraphy genannt. Der Vorteil liegt auf der Hand, da auf einer Aufnahme die verschiedenen Füllungsphasen übereinander abgebildet sind und Veränderungen in der Blasenwand in ihrer Ausdehnung sichtbar werden.

Die Computertomographie des kleinen Beckens kann das Stufenzystogramm ersetzen oder zusammen ein weiteres diagnostisches Hilfsmittel bedeuten, das vor allem für eine mögliche Strahlentherapie zur Feldbestimmung herangezogen werden kann (AMMON, KARSTENS, RATHERT 1979, 7).

Die Becken- oder Blasenangiographie gibt Aufschluß über das Tumorwachstum, seine Ausbreitung, auch über die Organgrenze. BOEMINGHAUS 1971 (24) gibt zu bedenken, daß die Deutung dem Untersucher Schwierigkeiten bereiten kann und ein falsches Bild vermittelt, dementsprechend stimmt die röntgenologische Aussage nicht mit dem Operationsbefund überein. BOIJSEN und NILSSON 1962 (25) haben in einer systematischen Studie die Interpretation angiographischer Befunde zur Infiltration der Harnblasenwand gebracht.

MAYOR 1966 (160) und JOHNSON ET AL. 1976 (118) bezeichneten die Lymphographie zur Beurteilung der Tumorausbreitung zur Frage der Operabilität als sehr geeignete Methode. Allerdings geben sie ebenso wie AMMON ET AL. 1979 (7) zu bedenken, daß die erste Lymphstation der Harnblase nicht erfaßt wird. BÖCKER ET AL. 1976 (23) haben eine Methode beschrieben, bei der sie unter cystoskopischer Sicht Kontrastmittel

in die Submukosa der Harnblase injezierten und damit auch die regionalen Lymphgefäße darstellen konnten. AMMON ET AL. 1979 (7) berichten vergleichend über die Ergebnisse verschiedener Autoren, die für die Lymphographie eine durchschnittliche Treffsicherheit von 90 % sahen. Bereits BOEMINGHAUS 1971, BROSIG 1973 und MAYOR 1966 (24, 32, 160) hatten zu bedenken gegeben, daß falsch-positive Ergebnisse auf entzündliche Ereignisse im kleinen Becken und im Retroperitonealraum zurückgeführt werden können. Ebenso konnte TURNER 1976 (249) nachweisen, daß falsch-negative lymphangiographische Befunde infolge hämatogener Tumoraussaat erwartet werden können. TE ROO 1968 (202) und HOPF 1970 (104) haben aus diesem Grund eine erweiterte Diagnostik gefordert. GREGL ET AL. 1970 (91) sahen in der "Second- and Third-Look Lymphography" ein gutes diagnostisches Mittel, Fehlerquoten der primären Lymphographie zu revidieren.

Die Ergebnisse des lymphographischen Befundes sind für den Urologen im Hinblick auf ein operatives Vorgehen und den Umfang und die Art des Eingriffs von Wichtigkeit, ebenso für die Konsequenzen weiterführender Therapien.

Die immunpathologischen und enzymzytochemischen Untersuchungen werden dann notwendig, wenn als Arbeitskonzept die KIEL-KLASSIFIKATION bevorzugt wird (OBRECHT 1979, 179).

Bei nicht eindeutigen Befunden vorangegangener Untersuchungen (TE ROO 1968, HOPF 1970 (202, 104)) und gleichzeitig bestehendem Verdacht des Organ- und Skelettbefalls aufgrund laborchemischer und röntgenologischer Untersuchungen sind die Leber- und Knochenszintigraphie als weiterführende Diagnostik vertretbar.

Die Ultraschalldiagnostik ist wegen der geringen Belastung und der damit fast uneingeschränkten Anwendbarkeit ein gutes diagnostisches Mittel, einmal die Ausdehnung des Primärtumors zu erkennen, zum anderen auch retroperitoneale "Lymphknotenmetastasen" oder Tumormanifestationen wie auch weitere Organmanifestationen zu diagnostizieren. Eine weitere Ein-

satzmöglichkeit ist die praetherapeutische Feldbestimmung zur Bestrahlungsbehandlung (JANSON 1980, 111).

Kommt für die Behandlung auch die Immuntherapie in Betracht, muß zunächst ein Immunstaging zur Bestimmung der Immunkompetenz durchgeführt werden. Aus diesem zellulär, humoral und histologisch durchgeführten Staging wird die Wahl der immunspezifischen oder/und unspezifischen Substanzen abgeleitet (KURTH und ALTWEIN 1979, 133).

Zur Verlaufs- und Therapiekontrolle ist ein sehr sorgfältiges Restaging spätestens nach Abschluß eines Behandlungszyklus unbedingt notwendig (DE VITA 1971, HAVEMANN 1979, 262, 93). Alle medizinisch-klinischen Parameter kommen in Betracht, alle weiteren Maßnahmen orientieren sich an dem klinischen Bild. Zusätzlich können Knochenmarksbiopsien und Lymphknotenexstirpation durchgeführt werden (HERMAN und JONES 1977, 98).

C. 6. THERAPIE

6.1.1. ALLGEMEINE BETRACHTUNGEN ZUR THERAPIE

Jedes therapeutsche Konzept für die Behandlung der Non-Hodgkin Lymphome sollte von 3 grundsätzlichen Voraussetzungen bestimmt werden (MUSSHOFF 1979, 171):

1. klinische Manifestation des Krankheitsbildes zum Zeitpunkt der Diagnose,
2. pathomorphologisches Bild des Tumors,
3. tumorspezifische Ausbreitungsdynamik.

zu 1.:

Das klinische Bild wird topographisch nach nodaler oder Organ-Erstmanifestation in der modifizierten ANN ARBOR KLASSIFIKATION (UICC 1971, 42, 205) definiert.

zu 2.:

Die Histologie und der Malignitätsgrad des Tumors werden nach den gebräuchlichen Klassifikationen der Non-Hodgkin Lymphome beurteilt.

zu 3.:

Die Beurteilung der Ausbreitungsdynamik erfolgt nach den Erkenntnissen, die aus dem Studium von Krankheitskollektiven gewonnen wurden, nach den Wahrscheinlichkeitsregeln der Statistik (MUSSHOFF 1979, 171).

Unter Berücksichtigung dieser Kriterien werden unter den vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten spezifische Behandlungsformen auszuwählen sein. Entscheidend für den Erfolg ist die Radikalität und Komplexität ihrer Anwendung.

Das Ziel einer Behandlung kann sein:

1. kurativ,
2. palliativ und
3. symptomatisch.

Zur Behandlung der Non-Hodgkin Lymphome wird heute weitgehend die Strahlen- und Chemotherapie eingesetzt (OBRECHT 1979, 179, 180). AMMON ET AL. 1979 (7) sind der Meinung, daß operative Techniken auch bei den Lmyphomen des Harntraktes zur kurativen Behandlung heute nicht mehr indiziert sind.

Dieser Forderung dürfte man allerdings nur mit Einschränkung zustimmen. Unter Berücksichtigung der klinischen Manifestation und der Forderung nach möglichst großer Reduktion von Tumorgewebe (HERMANEK und GALL 1979, 97) sind operative Methoden in begrenztem Umfang vertretbar.

Für das Immunoblastische Sarkom mit Erstmanifestation in der Harnblase, Retikulosarkom alter Entität, würde man folgenden Behandlungszyklus empfehlen können:

1. operative Therapie
2. Strahlentherapie
3. Chemotherapie
4. Immunotherapie
5. unterstützende Therapie

Nach HERMANEK und GALL 1979 (97) sind die richtige Wahl und die Radikalität der Durchführung der Erstbehandlung die wichtigste Voraussetzung für den Behandlungserfolg.

In Anlehnung an die Tumornomenklatur der UICC "Illustrierte Tumornomenklatur" sind in der nachfolgenden Übersicht die Behandlungsfolgen des Retikulosarkoms alter Entität schematisch aufgeführt (Tab. 4).

TABELLE 4

Tabellarische Übersicht zur Indikation von Operation, Bestrahlung und Chemotherapie in Anlehnung an UICC (251) und OTT, KUTTIG und DRINGS 1974 (185)

STADIUM	CHIRURGIE	RADIATIO	CHEMOTHERAPIE
I	XX	XXX	Ø
II	X	XXX	XX
III	Ø	X	XXX

Symbole:
I = operabler Primärtumor ohne Metastasen
II = operabler Primärtumor mit Metastasen
III = nicht radikal operable Krebserkrankung
Ø = nicht zu empfehlen
X = nur in besonderen Fällen zu empfehlen
XX = zu empfehlen
XXX = unbedingt erforderlich

Die alte Entität Retikulosarkom umfaßt die RAPPAPORT ENTITÄTEN "MALIGNANT LYMPHOMA (ML) NODULAR OR DIFFUSE, UNDIFFERENTIATED, HISTIOCYTIC und ML HISTIOCYTIC, DIFFUSE" oder die KIEL ENTITÄTEN (MODIFIZIERT STEIN 1976, 235) "ZENTROBLASTISCHES LYMPHOM (GERMINOBLASTISCHES SARKOM) und IMMUNOBLASTISCHES LYMPHOM (IB) / SARKOM B-/ T-/ O-ZELL-TYP und die originären RETIKULOSARKOME".

Unter Berücksichtigung des neuesten Erkenntnisstandes über das Retikulosarkom wäre in Anlehnung an die UICC nachfolgende Behandlungssequenz zu empfehlen (Tab. 5).

TABELLE 5

STADIUM	CHIRURGIE	RADIATIO	CHEMOTHERAPIE
I	XX	XXX	X
II	X	XXX	XXX
III	(X)/Ø	XXX	XXX

Diese Empfehlung bezieht sich speziell auf das Retikulosarkom der Harnblase, wobei vor allem auch die topographisch günstige Lage des Organs und seine Möglichkeiten für operative Eingriffe berücksichtigt wurden.

C. 6.1.2. VERGLEICHENDE BETRACHTUNG DER THERAPIEFORMEN DES RETIKULOSARKOMS DER HARNBLASE AUS DEM SCHRIFTTUM

Die operative Behandlung war von der Mitte des 19. Jahrhunderts bis zum ersten Drittel des 20. Jahrhunderts die bevorzugte Therapie der Harnblasentumoren.

BILLROTH (19) hatte 1875 eine suprapubische Tumorexcision durchgeführt, SONNENBURG (225) 1885 eine Blasenteilresektion und BARDENHEUER 1887 (14) eine totale Zystektomie.

Nachdem der therapeutische Nutzen ionisierender Strahlen bei der Behandlung bösartiger Geschwülste erkannt war, wurde die rein operativ orientierte Therapie der Harnblasengeschwülste durch die Strahlentherapie ergänzt, insbesondere für die Entitäten der Lympho-Retikulären Tumoren.

Die von DUPONT und MISRACHI 1931 (63) durch Blasenteilresektion behandelte Patientin wurde 1932 von TISSOT 1936 (245) mit insgesamt 6000 r bestrahlt und blieb 4 Jahre rezidivfrei. LEVANT und ROSENFIELD 1947 (142) berichteten über eine Patientin mit einem Lymphosarkom, reticulum cell type, bei der sie eine partielle Zystektomie durchführten und postoperativ bis 4800 r mit gutem Erfolg bestrahlten.

CAMERA 1952 (39) bevorzugte nur die partielle Zystektomie, ZAFFAGINI 1954 (279) bestrahlte seine Patientin nach bioptischer Sicherung der Histologie mit insgesamt 17000 r. DELAINI 1954 (57) hatte bei seiner Patientin eine totale Zystektomie mit Ureteroneostomie nach Coffey durchgeführt. FERNANDEZ 1955 (70) und CORRADO und STANGONI 1960 (49) bevorzugten die partielle Zystektomie mit anschließender Strahlenbehandlung. MATTEA 1959 (159) hatte die Diagnose Retikulosarkom bioptisch sichern können, seine Patientin lehnte jedoch eine Therapie ab.

ALVISI 1960 (5) führte nur eine Blasenteilresektion durch. Gute Ergebnisse erzielte BHANSALI 1960 (17) bei 5 Patienten mit Lymphomen vom reticulum cell type, die er mit 3000 bis 6000 r bestrahlte. GIBERTINI 1964 (85) und BATTKE 1965 (15) berichteten über die Durchführung der

partiellen Zystektomie. WANG 1969 (270) konnte ein inoperables Retikulosarkum erfolgreich mit 4000 r bestrahlen, während KOLLIAS und BOEKKER 1975 (126) bei einem inoperablen Retikulosarkom lediglich die Harnableitung nach Coffey als palliative Maßnahme durchführen konnten.

C. 6.2. OPERATIVE THERAPIE

Die operative Therapie, bei der Behandlung der Harnblasentumoren die Therapieform der ersten Wahl, wird für die Behandlung der Harnblasenlymphome wie auch für die Non-Hodgkin Lymphome allgemein zunehmend in Frage gestellt (OBRECHT 1979, AMMON, KARSTENS, RATHERT 1979 (179, 6).

Anhand persönlicher Mitteilungen aus der Urologischen Universitätsklinik Bonn, der Urologischen Abteilungen des St. Elisabeth-Krankenhauses Neuwied (Chefarzt Dr. med. OPELT) und der Städtischen Krankenanstalten Kemperhof, Koblenz (Chefarzt Dr. med. SPARWASSER), welche die Verfahren der Mainzer Urologischen Klinik, der Österreichischen und Schweizer Urologischen Gesellschaft einschließen, wird das Fehlen eines gemeinsamen Therapiekonzeptes für die Behandlung des Immunoblastischen Sarkoms der Harnblase deutlich.

Andererseits können Behandlungsformen der Publikationen im Schrifttum nicht zu Vergleichen herangezogen und für die Erstellung eines einheitlichen Therapiekonzeptes für die Non-Hodgkin Lymphome der Harnblase verwendet werden. Außerdem liegen dem Autor keine neueren Erkenntnisse vor, die eine Aussage über die Notwendigkeit operativ therapeutischer Maßnahmen im Vergleich zu Behandlungserfolgen rein internistisch-physikalischer Therapien zuließen.

In diesem Zusammenhang sind allerdings Untersuchungsergebnisse interessant, wie sie von VAN DER WERF-MESSING 1975 (272) vorgelegt wurden, die bei Urothel-Carcinomen der Harnblase nach praeoperativer Strahlentherapie in 65 % der Fälle eine Tumorreduktion fand. Auch WHITMORE

ET AL. 1977 (274) konnten in 22 bis 30 % der Fälle im Zystektomiepräparat nach Vorbestrahlung keine Tumoranteile mehr nachweisen. CUMMINGS ET AL. 1976 (53) haben diese Auffassung konkretisiert und unter Verzicht auf die operative Therapie die Möglichkeit der Strahlentherapie zur primär kurativen Behandlung des Harnblasencarcinoms erörtert.

Ernüchternd sind die Ergebnisse von WALLACE und BLOOM 1976 (267), die in einer 9-Jahresstudie keine signifikanten Abweichungen zwischen den Ergebnissen der Patientenkollektive mit nur definitiver Bestrahlung oder praeoperativer Bestrahlung und anschließender Zystektomie gefunden haben.

Unter den heutigen Aspekten der Wirksamkeit von Strahlen- und Polychemotherapie für die Non-Hodgkin Lymphome kann die operative Form nur noch bestimmten Indikationsfällen vorbehalten sein, wobei sie immer als Kombinations- oder integrierte Therapie zu verstehen ist.

Wesentlich ist immer die Forderung der möglichst radikalen Tumorreduktion, so rasch wie möglich, um eine geeignete Basis für die Induktion anderer Therapieformen zu schaffen (HERMANEK und GALL 1979, HAVEMANN 1979 (97, 93)). Vorteilhaft bei der Überlegung eines operativen Vorgehens sind ohne Zweifel der gute Zugang zur Blase und die verschiedenen Möglichkeiten des Eingriffs.

Trotz seines hohen Malignitätsgrades würde uns der Tumor bei dieser Absicht nicht hindern. MUSSHOFF 1979 (171) hatte nämlich festgestellt, daß er entgegen den Erwartungen wesentlich häufiger und länger in einer loko-regonären Form zu finden ist. Das kann bedeuten, daß die Symptomatik wesentlich schneller den Patienten zur Diagnose führt oder aber der Tumor im Vergleich zu anderen Entitäten im gleichen Zeitraum sich nur lokal ausbreitet.

Grundlage für jedes therapeutische Bemühen sollte das exakte praetherapeutische Staging sein, insbesondere bei dieser Entität im Hinblick auf eine geplante oder beabsichtigte Operation.

Der Primärtumor sollte in jedem Fall operabel sein, das heißt entsprechend den Stadien I und II der Empfehlung der UICC für die Behandlung des "Retikulosarkoms", oder nach dem klinischen Staging sollte das Stage I_E oder II_E nicht überschritten sein. Einzubeziehen sind auch die Aspekte, die der Patient selbst bietet. Wie wir aus den epidemiologischen Studien wissen, ist die Krankheitshäufigkeit meist in höherem Alter manifestiert (MEUSERS ET AL. 1979, KÖNIG ET AL. 1979, SANDRITTER 1979, FRITSCH und KUTTIG 1974 (162, 125, 212, 76)). Hieraus ergibt sich eine natürliche Operationsindikation auch im Hinblick auf die Lebenserwartung. Gleichermaßen sollten die sonstigen somatischen Verhältnisse eine Operation gerechtfertigt erscheinen lassen.

Weiterhin sollte man das Operationsrisiko und die postoperativen Risiken in ein vernünftiges Verhältnis zu der risikoreichen und ohnehin prognostisch ungünstigen Tumorart setzen.

Als Fazit kann man daraus schließen:

1. Eine operative Behandlungsform des Retikulosarkoms der Harnblase ist durchaus zu bejahen, wenn

2. mindestens 2 Grundvoraussetzungen erfüllt sind:
   a) vom Tumor her Operabilität gewährleistet ist und
   b) vom Zustand des Patienten her keine Einwände gegen eine Operation zu sehen sind.

Oder besser ausgedrückt, hieße es: die Indikation zu einer operativen Therapieform ist unter 2 Kriterien zu stellen:

1. das klinische Staging zum Diagnosezeitpunkt,
2. das gesamtsomatische Bild des Patienten zum Diagnosezeitpunkt.

An operativen Behandlungsformen für die Harnblasentumoren stehen dem Urologen eine Vielzahl von Möglichkeiten zur Verfügung, wie sie von den verschiedenen Autoren wie AMMON, KARSTENS und RATHERT 1979,

BOEMINGHAUS 1971, BROSIG 1973, LUDVIC und ZAUNBAUER 1971, LUDVIC und JENTZSCH 1975, MAYOR 1966, VAHLENSIECK 1967, 1968 und 1971 (7, 24, 32, 149, 150, 160,256, 257) dargestellt wurden:

1. transurethrale Elektroresektion
2. suprapubische, subtotale oder partielle Blasenresektion
   a) ohne Erweiterungsplastik
   b) mit Erweiterungsplastik
   c) trigonale Zystektomie als Sonderform
3. Zystektomie mit extravesikaler Harnableitung

3.1. totale Zystektomie

3.1.a) mit Ileum-Conduit (BRICKER)

3.1.b) Ureterosigmoidostomie

3.1.c) Rektumblase
   1. mit anus praeternaturalis
   2. mit intrasphinktärer Sigmaschlinge

4. Ureterocutaneoneostomie
5. Nephrostomie

Die radikale Zystektomie und Beckeneviszeration dürften als operative Therapieform wegen der besseren radiologischen und chemotherapeutischen Ansprechbarkeit für das "Retikulosarkom" der Harnblase nicht in Betracht kommen.

zu 1.:

Die Thransurethrale Elektroresektion mit dem Ziel radikaler Tumorreduktion empfiehlt sich bei solitären Tumoren in geringer Größe und nachweisbarer Ausdehnung innerhalb der Organgrenze. Sie ist denkbar im Anschluß an die probatorische Elektroresektion, wobei dieser Eingriff vom Risiko her die geringste Gefährdung in sich bergen dürfte.

zu 2.a):

Die partielle Zystektomie ist bei größeren, solitären Tumoren indiziert (VAHLENSIECK 1971, 257). Es gelten für diesen Eingriff im Prinzip die

gleichen Voraussetzungen wie für die Elektroresektion, lediglich die Größe des Tumors stellt die Indikation (BOEMINGHAUS 1971, 24). Der Verschluß der Blase erfolgt mit Primärnaht.

zu 2.b):

Zur Deckung größerer Blasendefekte bei mehr als 3/4 Resektion der Blase und erhaltenem Trigonum empfehlen KELAMI 1970 (121) lyophilisierte Dura, LUDVIC und ZAUNBAUER 1971 und LUDVIC und JENTZSCH 1975 (149, 150) ersatzweise Peritoneum, Netz, Dünn- oder Dickdarmsegmente (BROSIG 1973, 32).

Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in der Umgebung der problematischen extravesikalen Harnableitung. Allerdings können keine Erfahrungen in Verbindung mit der postoperativen Strahlentherapie bei den Harnblasenlymphomen mitgeteilt werden.

zu 2.c):

Die Indikationsstellung zur Trigonalen Zystektomie ist sehr selten (MAYOR 1966, 160), sollte aber in diesem Zusammenhang nicht nur rein akademisch betrachtet werden. Auch bei diesem Eingriff können dem Patienten die quälenden Probleme der extravesikalen Harnableitung erspart werden. Nach BROSIG 1973 (32) und BOEMINGHAUS 1971 (24) hat COUVELAIRE diese Behandlungsmethode erstmals vorgestellt.

zu 3.:

Die Notwendigkeit der totalen Zystektomie ist Anlaß kontroverser Diskussionen unter den verschiedenen Kliniken. Allerdings wird man vergleichende Ergebnisse mit den radiologischen und chemotherapeutischen Therapieformen abwarten müssen. Nach der Prämisse der möglichst radikalen Tumorreduktion und bei multipler loko-regionärer Manifestation des Tumors in der Blase wie auch bei vitaler Indikationsstellung kann eine Cystektomie in dieser Form vertreten werden.

Die hohe Operationsmortalität von ca. 10 %, wie sie HRADEC 1966, CRAMER und SCHÜTZ 1966 und BOEMINGHAUS 1971 (105, 51, 24) sahen, dürfte Zurückhaltung gebieten, ebenso wie die postoperative, aszendierende Pyelonephritis, die Gefahr der hyperchlorämischen Azidose, der Neigung zur Stenosebildung und Reflux, wie auch die durch einige Formen der Harnableitung bedingte Inkontinenz sorgfältig in die therapeutischen Überlegungen mit eingeschlossen werden müssen.

zu 3.1.a):

Das Ileum Conduit war lange Zeit eine bevorzugte Methode der Harnableitung (MAYOR 1966, 16). Der Vorteil der Bricker-Blase besteht in der geringen Nierenbelastung und dem Fehlen von Elektrolytverschiebungen. Der Nachteil sind die resultierende Inkontinenz und die Notwendigkeit der Harnableitung in einen Urinbeutel (CORDONNIER 1968, WHITMORE 1962 (48, 273)).

zu 3.1.b):

Die Harnleiterneueinpflanzung in das nicht ausgeschaltete Colon-Sigmoideum ist nach BOEMINGHAUS 1971 (24) die gebräuchlichste Methode der Harnableitung und verlängert den Eingriff nur unwesentlich. Die Art der Einpflanzung wurde von verschiedenen Autoren wie COFFEY-MAYO, CORDONNIER und GOODWIN, NESBIT, STILES und LEADBETTER modifiziert (BROSIG 1973, 32).

Der Vorteil liegt in der Erhaltung der Kontinenz, in dem der Patient willkürlich den Urin mit dem Stuhl entleeren kann. Nachteilig ist die Gefahr der aszendierenden Pyelonephritis, der Stenoseneigung und der hyperchlorämischen Azidose.

GIL-VERNET ET AL. 1962 (86) stellten eine Operationsmethode vor, bei der sie nach Implantation der Ureteren in ein mobilisiertes Sigmastück dieses mit dem Harnröhrenstumpf verbanden. Der Vorteil liegt in der Urinentleerung per via naturalis, die Nachteile entsprechen, wenn auch nicht so gravierend, denen der vorher beschriebenen Methode.

zu 3.1.c)1.:

Die Ureteren werden in das mobilisierte Rektum implantiert. Der aborale, durchtrennte Anteil wird als anus praeternaturalis aus den Bauchdecken herausgeführt (MAUCLAIRE). Auch hier drohen aszendierende Pyelonephritis, Reflux, Stenosierung und hyperchlorämische Azidose. Zudem muß der Patient seinen Stuhl über den anus praeternaturalis sigmoideus entleeren.

zu 3.1.c)2.:

STAEHLER 1965 (229) hat in Anlehnung an GERSUNY die Rektumblase mit intrasphinkter herausgleitender Sigmaschlinge modifiziert und in Deutschland propagiert. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß der Patient Stuhl und Urin willkürlich mit intakter Sphinkterfunktion entleeren kann. Die Nachteile entsprechen denen der übrigen beschriebenen Methoden. Der Eingriff stellt von seinem Umfang her ein erhöhtes Risiko dar, kann allerdings auch zweizeitig durchgeführt werden.

zu 4.:

Die Harnleitereinpflanzung in die Bauchhaut ist als palliative Maßnahme bei topographisch inoperablen Blasentumoren zur Erhaltung der Nierenfunktion gedacht und kann auch bei der Behandlung des Retikulosarkoms der Harnblase diskutiert werden. Nachteile sind die Urinfistel, Stenoseneigung und ein mäßiges Infektrisiko. Vorteil ist die geringe Operationsbelastung.

zu 5.:

Als palliative und auch symptomatisch-operative Behandlungsform ist die Nierenfistelung anzusehen, die auch im Notfall ohne großes Risiko angelegt werden kann.

Auf jeden Fall wird hierdurch eine Verlaufserleichterung erreicht, bei sorgfältiger Fistelkatheterpflege und chemotherapeutischer Prophylaxe können Infekte weitgehend gebannt werden.

C. 6.3. STRAHLENTHERAPIE

Heute gilt die Strahlentherapie als ein fest integrierter Bestandteil moderner Therapiekonzepte für die Non-Hodgkin Lymphome.

Der Einsatz moderner Bestrahlungstechniken, die Megavolttherapie, rechnergesteuerte Behandlungsplanung, Therapiesimulator ebenso wie Erkenntnisse der Strahlen- und Tumorbiologie haben zu den Erfolgen dieser Therapieform wesentlich beigetragen. Beachtliche Ergebnisse verschiedener Autoren der Weltliteratur über Langzeitbeobachtungen an Patientenkollektiven mit Harnblasencarcinomen legen AMMON, KARSTENS und RATHERT 1979 (7) vor.

Im Zusammenhang mit der Behandlung des "Retikulosarkoms" der Harnblase ist es durchaus gerechtfertigt, die Strahlentherapie mit kurativer Zielsetzung als definitive Therapieform zu diskutieren. Einschränkend sollte jedoch hinzugefügt werden, daß größere Tumormassen wesentlich höhere Strahlendosen benötigen würden oder aber bei normaler Strahlendosis eine unbefriedigende Tumorreduktion erreicht würde. Aus dieser Situation heraus ergeben sich zwangsläufig wieder Überlegungen zur operativen Tumorreduktion.

Neuere Ergebnisse über die Behandlung der Organmanifestation Harnblase liegen dem Autor zur Zeit nicht vor. ADOLPHS ET AL. 1977 (2) konnten über einen günstigen Therapieerfolg bei der Behandlung des Immunoblastischen Sarkoms mit Manifestation im Hoden im Vergleich zu früheren Ergebnissen berichten.

Im modernen Schrifttum über die Non-Hodgkin Lymphome sind die vorgelegten Ergebnisse schwer vergleichbar, da von den Autoren teilweise verschiedene Klassifikationen benutzt, die zum Teil nicht kongruent sind, wie auch noduläre und diffuse Formen, nach der ANN ARBOR Stadieneinteilung in Patientenkollektiven zusammengefaßt, behandelt werden.

Wichtig für die Indikation und die Form der Strahlentherapie ist die Aussage von MEUSERS ET AL. 1979 (162), die ein initial leukämisches Ver-

halten des Immunoblastischen Lymphoms nur selten sahen, ebenso einen initialen Knochenmarksbefall, dafür aber häufiger den Befall extralymphatischer Organe. Diese lassen in Verbindung mit der Aussage von MUSSHOFF 1979 (171), daß trotz hohem Malignitätsgrad meist die loko-regionären Stadien I und II vorherrschen, ein verbindliches strahlentherapeutisches Konzept entwickeln.

Basis für die Beurteilung sind die klinische Manifestation des Tumors zum Zeitpunkt der Diagnose, die präzise histologische Klassifikation und die damit gewonnene Kenntnis der Ausbreitungsdynamik (MUSSHOFF 1979, 171).

Aus diesen Kriterien wird die Zielsetzung der Strahlenbehandlung entwikkelt.

1. Definitive, primäre Behandlung mit kurativem Ziel

   Für diese Behandlungsform kämen Patienten mit dem Stadium I und II mit begrenztem Befall in Frage. LEWITT ET AL. 1976 und BITRAM ET AL. 1977 (144, 21) konnten bei 80 % ihres Patientengutes im Stadium I und II bei diffusen histiozytären Lymphomen eine 5-Jahres-Überlebenszeit erreichen.

2. Kombinations- oder integrierte Behandlung primär mit kurativem Ziel

   Die kombinierte Strahlentherapie kann einerseits in Verbindung mit der Chemotherapie, wie sie heute üblicherweise für die Non-Hodgkin Lymphome publiziert wird, durchgeführt werden; andererseits ist die Kombination mit der operativen Behandlung möglich.

   Die Indikation zur kombinierten Radio-Chemotherapie ist dann gegeben, wenn keine der Therapieformen alleine Aussicht auf den gewünschten Erfolg hat (MUSSHOFF 1979, 171). JOHNSON 1975 (113) sah bei 51 % der Patienten mit diffusen histiozytären Lymphomen eine komplette Remission. Nach OBRECHT 1979 (179) lassen die Ergebnisse von BONADONNA ET AL. 1975, ROSENBERG und KAPLAN 1975, GLATSTEIN ET AL. 1977 und LATTUADA ET AL. 1977 (28, 204, 88, 134) noch keine definitiven Schlüsse auf wesentliche Erfolgsverbesserungen zu.

ADOLPHS ET AL. 1977 (2) sehen in der Kombination mit Polychemotherapie eine ermutigende Verbesserung gegenüber früheren Ergebnissen.

Die integrierte Strahlentherapie prae- oder postoperativ wird für die Harnblasencarcinome bereits seit einiger Zeit praktiziert. Erkenntnisse aus dem Schrifttum für das "Retikulosarkom" der Harnblase können nicht gewonnen werden. Ein Vergleich mit der Behandlung der Literaturfälle ist sicherlich nicht korrekt. Die Ergebnisse dürften mit Sicherheit besser sein, als sie den Publikationen und denen der primären Strahlenbehandlung etwa entsprechen.

3. Adjuvante Strahlentherapie

Unter der adjuvanten Strahlentherapie versteht man eine Behandlungsform, die nach erfolgreicher Primärbehandlung bei Lokalrezidiven oder/und Metastasen, welche zum Zeitpunkt der Erstbehandlung nicht vorhanden oder okkult waren, dieser definitiven Behandlung nachgeht.

Nach MUSSHOFF 1979 (171) wird durch diese Therapieform das Metastasenrisiko in zweierlei Hinsicht gemindert:

1. das Risiko innerhalb lokaler Körperregionen als Folge einer selektiven Streuung,
2. das Risiko, das den gesamten Organismus (System) als Folge einer disseminierten Streuung betrifft.

Die adjuvante Strahlentherapie zur primären operativen Therapie dürfte kaum zur Diskussion stehen, da heutige Behandlungskonzepte von vornherein eine Kombinationsbehandlung vorsehen.

Für die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie nach definitiver Kombinationsbehandlung kann man die gleichen Kriterien annehmen, bezogen auf das "Retikulosarkom" der Harnblase, wie sie für die primäre Strahlenbehandlung dieser Entität anzunehmen sind. Erfahrungen werden von der STANFORD GRUPPE 1977 (206) vorgelegt, die Patientenkollektive des Stadiums I und II der Lymphomgruppe mit ungünsti-

ger Prognose adjuvant bestrahlten.

Bei Patienten in den fortgeschrittenen Stadien III und IV der Harnblasenlymphome ist als ultima ratio auch die primäre Chemotherapie mit kurativem Ziel vertretbar, wenn jede andere Therapieform nicht durchführbar ist.

Nach MUSSHOFF 1979 (171) sind für die Lymphome mit ungünstigen Histologien durchaus längere Remissionen zu erreichen, so daß er mit Recht von einer potentiellen Heilung sprechen kann. SCHEIN ET AL. 1975 (216) fanden in ihrem Krankengut ausnahmslos Rezidive in den vorher manifest befallenen Regionen und in nur 69 % Rezidive alleine in den Lymphknoten nach vorheriger kurativer Polychemotherapie. Auch war die Rezidivneigung der Lymphome mit ungünstiger Histologie, unter die das Immunoblastische Sarkom oder "Retikulosarkom" alter Entität einzuordnen ist, nicht gesehen worden.

Die adjuvante Strahlentherapie bei disseminiertem Risiko wäre in Form der Ganzkörperbestrahlung durchzuführen. Die Indikation hierzu darf als selten, die Durchführung als sehr schwierig und nur großen Instituten vorbehalten gelten.

4. Palliative Strahlentherapie

Diese Behandlungsform ist unter dem Gesichtspunkt der Verlaufsverlängerung und Verlaufserleichterung zu sehen. Einmal können durch die Tumorvernichtung Voraussetzungen für chemotherapeutische Maßnahmen geschaffen werden, die zwar nicht kurativ, so doch Remissionen über geringere Zeitabstände herbeiführen können. Zum anderen können quälende, symptomproduzierende Metastasen beseitigt werden, die neben der subjektiven Symptomatik auch lebensbedrohliche Situationen herbeiführen können.

Neben der Indikation und der Zielsetzung der Strahlentherapie sind die Technik und Methodik für den Behandlungserfolg wichtig. Dieser Komplex muß unter 3 Aspekten betrachtet und behandelt werden:

1. räumliche und zeitliche Dosisverteilung,
2. Dosishöhe,
3. Strahlenart und Technik.

zu 1.:

Generell können die bekannten Schemata für die Harnblasencarcinome integriert werden. Beide zugrunde liegenden Kriterien stehen in Relation.

In Anlehnung an AMMON, KARSTENS und RATHERT 1979 (7) und MUSSHOFF 1979 (171) kann für das "Retikulosarkom" der Harnblase ein Verteilungsschema wie folgt formuliert werden:

1. lokale Strahlenanwendung,
1.1. lokale Herdbestrahlung (local field) oder kleinfeldrige Strahlenbehandlung,
1.2. Bestrahlung von Herd und Nachbarregion (extended field) oder großfeldrige Strahlenbehandlung,
1.3. Systembestrahlung (Mantel-, umgekehrtes Y- und Milzfeld),
1.4. erweiterte Systembestrahlung (zusätzlich Abdominalbad),
2. Ganzkörperbestrahlung (GKB).

zu 1.1.:

Die Bestrahlung im "local field" umfaßt die Harnblase und das perivesikale Fettgewebe. Das Zielgebiet wird mit der Computertomographie und dem Therapiesimulator bestimmt, die prozentuale Dosisverteilung mit dem Prozeßrechner ermittelt.

Diese Methode dürfte bei Kenntnis der Ausbreitungsdynamik nur selten primär indiziert sein, kann aber für lokale Rezidive in Betracht gezogen werden.

zu 1.2.:

Die Bestrahlung der Harnblase im "extended field" umfaßt das Organ, das perivesikale Fettgewebe und die Lymphknoten des kleinen Beckens

als Zielvolumen. Die kraniale Begrenzung sind die unteren Abschnitte der Iliosakralgelenke, caudal die untere Grenze des Foramen obturatorium und seitlich die Mitte der Hüftgelenke (MILLER 1977, 163). Bei Bedarf kann das Feld nach kranial oder caudal verschoben werden (AMMON ET AL. 1979, 7), um auch die Lymphknoten der iliaca-communis Gruppe zu erreichen. RIDER und EVANS 1976 (198) empfehlen die obere Feldbegrenzung in Höhe des 3. Lendenwirbelkörpers.

Diese Methode kann als gängigstes Verfahren für die primäre und integrierte Strahlentherapie angesehen werden und kommt für die Stadien I und II in Betracht, ebenso bei loko-regionären Rezidiven als adjuvante Therapie.

zu 1.3.:

Diese Bestrahlungsform umfaßt die Haupt-Lymphregionen supra- und subdiaphragmal einschließlich der Milz (DÜHMKE 1979, ROSENBERG und KAPLAN 1970 (62, 204)).

zu 1.4.:

Zusätzlich wird eine großfeldrige Bestrahlung des Abdomens durchgeführt zur Erfassung aller abdominaler LK. Wie auch für die Ganzkörperbestrahlung sind diese beiden Methoden bei disseminiertem Risiko oder adjuvant bei nodalen Rezidiven indiziert, wie es nach Versagen der primären Chemotherapie in den Stadien III und IV der Fall sein kann.

Die zeitliche Dosisverteilung richtet sich nach der Form der räumlichen Dosisverteilung und der Bestrahlungstechnik einschließlich der angestrebten Dosishöhe.

Für die Radiotherapie im "local - " und "extended field" sollen Einzeldosen von 150 rd und wöchentlich 750 rd nicht überschritten werden (AMMON ET AL. 1979, 7). Die Gesamtbestrahlungsdauer wird mit 2 Monaten oder 5 bis 6 Wochen (OTT 1974, 185) oder 40 bis 50 Tagen

(FRITSCH und KUTTIG 1976, 76) angegeben.

Durch die Anwendung des "split course" oder 2 Serientechniken werden die Systembestrahlungen auf 8 Wochen limitiert (JOHNSON ET AL. 1976, 114).

zu 2.:

Die Herdvernichtungsdosis für die diffusen histiozytären Lymphome werden von MUSSHOFF 1979 (172) mit 4400 rd angegeben. FRITSCH und KUTTIG 1976 (76) postulieren 6000 bis 6500 rd. Die letztgenannte Dosishöhe entspricht der heutigen Auffassung bei der Strahlenbehandlung des Immunoblastischen Sarkoms, wobei darauf zu achten ist, daß die 80 %ige Isodosis, welche die Gruppe der iliaca-externa Lymphknoten erfaßt, die minimale Herdvernichtungsdosis erreichen muß.

Entsprechend wirksame Dosen sind für die Systembestrahlung als Gesamtdosis zu empfehlen.

zu 3.:

Heute wird ausschließlich die Megavolttherapie zur Bestrahlung angewendet. Durchgeführt wird sie in Form der Bewegungsbestrahlung mit den Telekobaltgeräten und dem Linearbeschleuniger oder mit Photonen am Betatrongerät mit mehreren Stehfeldern (AMMON ET AL. 1979, 7).

C. 6.4. CHEMOTHERAPIE

Mit dem Einsatz der Chemotherapie zur Behandlung bösartiger Geschwülste konnten erstmals auch für die Entitäten der Non-Hodgkin Lymphome signifikant bessere Ergebnisse der Behandlungserfolge durch Erhöhung der Remissionsraten und Verlängerung der Remissionszeiten erreicht werden.

Als 1940 erstmals alkalyrende Substanzen (DE VITA 1971, 262) zur Behandlung von Krebsgeschwülsten verwendet und Ende der 40iger Jahre Maligne Lymphome mit Stickstoff-Lost Derivaten behandelt wurden (SAUTER 1976, 214), sind in den folgenden Jahren mehr und mehr chemotherapeutische Monosubstanzen bei fortgeschrittenen Lymphomen, rein empirisch, wenig kontrolliert, auf individual-medizinischer Basis eingesetzt worden.

Die klinisch-relevante Einteilung der Non-Hodgkin Lymphome in der RAPPAPORT KLASSIFIKATION 1966 (193) veranlaßte die Forscher, für die einzelnen Entitäten spezifisch wirksame Zytostatika zu suchen. OLIVERIO und ZUBROD 1965 (182) legten Ergebnisse über die Pharmokologie der antitumor-wirksamen Substanzen vor, EZDINLI 1968 (69) berichtete über die Behandlung mit Prednison bei der Entität "Retikulosarkom", CARBONE ET AL. 1968 (41) über die Anwendung von Vincristin und Cyclophosphamid im Vergleich, CARTER 1975 (43) setzte sich ausführlich mit der Pharmakologie von Adriamycin und seiner Pharmakokinetik auseinander und diskutierte die Möglichkeiten der Kombination und den Einsatz analoger Substanzen. HOLLAND ET AL. 1973 (102) konnten über gute Behandlungserfolge mit Vincristin für das "Retikulosarkom" berichten. JACOBS ET AL. 1968 (109) und STUTZMANN ET AL. 1966 (241) legten ihre Erfahrungen mit den verschiedenen zytostatischen Substanzen und ihre "Ansprechbarkeit" auf die Zellarten der einzelnen Entitäten ebenso wie die damit verbundenen höheren Remissionsraten und die Verlängerung der Remissionszeiten (SCOTT 1963, 220).

Aus dieser Kenntnis formulierten LUCE ET AL. 1971 und BRUNNER 1972 (146, 33) die Tripel-drug Therapie mit Cyclophosphamid, Onkovin und Prednison (COP). Dieses Regime galt als Standard und Basis für alle weiteren Regime.

In einer vergleichenden Studie stellten HOOGSTRATEN ET AL. 1969 (103) Behandlungsergebnisse mit Cyclophosphamid als Monosubstanz und dem COP-Regime vor, wobei sie mit hoher Dosierung eine komplette Remission von 32,5 % und eine partielle Remission von 52,5 % sahen. BAGLEY ET AL. 1972 (12) modifizierten, in dem sie Vincristin einsetzten (CVP), 34 % komplette Remissionen resultierten aus diesem Regime.

DE VITA 1971 (262) erweiterte das Regime von LUCE 1971 (146) durch Hinzufügen von Methylhydrazin zu dem C-MOPP Regime (Cyclophosphamide - oncovin - Procarbacin - Prednison) oder durch Austausch der alkalyrenden Substanz in das MOPP-Regime (Mustargen - Oncovin - Procarbacin - Prednison) (DE VITA und SERPICK 1967, 260).

Erkenntnisse der Tumorbiologie, verbunden mit der Entdeckung weiterer zytostatisch wirksamer Substanzen, Zentralisierung der Untersuchungs- und Behandlungsergebnisse in onkologischen Zentren durch überregionale, interdisziplinäre Kooperation, ermöglichten eine Standardisierung relevanter Regime. Durch weltweit vergleichende Untersuchungen an teilweise randomisierten Patientenkollektiven konnten prognostisch günstige Therapiekonzepte entwickelt werden.

Differente Ergebnisse kommen durch die Anwendung der gebräuchlichen KIEL- und RAPPAPORT KLASSIFIKATION zustande, wobei letztere mit der Entität "histiocytic lymphoma, diffuse" zwei verschiedene Entitäten der KIEL KLASSIFIKATION von hohem Malignitätsgrad, jedoch sehr unterschiedlicher Prognose, einschließt.

OBRECHT 1979 (179) formulierte 5 Grundforderungen an eine relevante Chemotherapie:

1. optimales Induktionsregime für günstige und prognostisch ungünstige Zellarten,
2. optimale Erhaltungsregime, keine zytostatische Monotherapie, sondern Kombinationen nicht kreuzresistenter Substanzen,
3. zyklusspezifische Zytostatika in der Remission,
4. periodische Reinduktion und Intensivikation,
5. Aktivierung neuer Zytostatika.

Die Zielsetzung der Chemotherapie wird durch das klinische Staging und die Histologie des Tumors bestimmt:

1. primäre Chemotherapie, nur in den Stadien III und IV der ANN ARBOR KLASSIFIKATION indiziert (MUSSHOFF 1979, OBRECHT 1979 (171, 179).

2. Kombinations-, integrierte Chemotherapie

   In den Stadien I und II oder II_{2E}, modifiziert nach MUSSHOFF 1974 (174), wird diese Form mit der operativen Tumorentfernung und/oder einer Bestrahlung (extended field, Systembestrahlung) kombiniert.

   Eine Sonderheit wurde von LATTUADA ET AL. 1977, GLATSTEIN ET AL. 1977 und JOHNSON ET AL. 1976 (134, 57, 114) in Form der "combined modalities" als Split course - Chemotherapie, Radiatio, Chemotherapie - vorgestellt.

3. Die Aufgabe adjuvanter Therapien ist es, nach erfolgter Primär- oder definitiver Behandlung das Risiko von Krankheitsrückfällen zu vermeiden oder zu mindern ("relapse rate"). Voraussetzung ist die mit der Primärbehandlung erreichte komplette Remission.

   Die Chemotherapie kann als adjuvante Behandlungsmodalität

   a) zur primären, kurativen operativen, radiologischen, chemotherapeutischen oder radio-chemotherapeutischen Kombinationsbehandlung,

   b) zur primären Strahlentherapie,

c) zur primären Chemotherapie in den Stadien III und IV, wenn hierdurch eine komplette Remission erreicht wurde, auch kombiniert mit einer adjuvanten Strahlentherapie bei zusätzlich loko-regionären Rezidiven eingesetzt werden.

4. Die Frage der palliativen Chemotherapie kann rein akademisch gesehen werden, da sie für die hochgradig malignen Lymphome bereits bei Organüberschreitung gestellt werden müßte. Beim Vergleich der Heilerfolge, 5-Jahre-Überlebensraten und den kompletten Remissionen bei anderen Krebsgeschwülsten erscheint der Begriff "Heilung" für die Ergebnisse beim Immunoblastischen Sarkom mit medianen Krankheitsverläufen von zur Zeit unter einem Jahr, maximal knapp zwei Jahren, sehr zweifelhaft.

Als Behandlungsmodalitäten müssen heute polychemotherapeutische Regime mit den zur Zeit bekannten wirksamen zytostatischen Substanzen verschiedener Herkunft (OBRECHT 1979 und 1979, SCHEIN ET AL. 1974, DURANT ET AL. 1975, RODRIGUEZ ET AL. 1977, KÜHBÖCK 1975, FRITSCH und KUTTIG 1976 und ULTMANN 1979 (179, 215, 64, 200, 131, 76, 254)) angesehen werden.

Für die Gruppen zytostatisch wirksamer Substanzen stellte OTT 1976 (185) als pragmatische Lösung eine Einteilung nach Herkunft und Wirkungsweise vor.

I. ALKYLANTIEN
   1. N - Lost - Derivate
   2. Äthylamine
   3. Triacene

II. ANTIMETABOLITE
   1. Folsäureantagonisten
   2. Pyrimidin - Derivate
   3. Purin - Derivate

III. NATURSTOFFE

1. Mitosegifte

1.1. Podophyllotoxin - Derivate

1.2. Vinca - Alkaloide

2. Antibiotika

IV. PEROXYDASEBILDNER

1. Procarbacin

V. KORTIKOSTEROIDE

Die Methodik der polychemotherapeutischen Modalität richtet sich nach den hierin enthaltenen Monosubstanzen.

In Sequenzen wird das Kombinationsprogramm meist innerhalb von acht Tagen durchgeführt, danach mehrzyklisch, bis zu 6 Zyklen, unter Beachtung von 14tägigen behandlungsfreien Intervallen, forgesetzt. Nach abgeschlossener Behandlung erfolgt die Erfolgskontrolle mit dem "Restaging", danach Entscheidung zur weiteren Behandlungsmodalität als Konsolidations- oder Induktionsregime. Nach Erreichen einer kompletten Remission wird die Behandlung mit dem Erhaltungsregime, zum Beispiel Velbe - Endoxan - Prednison (VEP) (HAVEMANN 1979, 93), in 6- bis 12wöchigen Intervallen bis zu 18 Monaten durchgeführt.

Für die Behandlung der hochgradig malignen diffus histiocytären Entitäten der RAPPAPORT KLASSIFIKATION, analog der Immunoblastischen und centroblastischen Lymphome der KIEL KLASSIFIKATION, werden von den verschiedenen Autoren (MEUSERS 1979, ANDERSON ET AL. 1977, OBRECHT 1979 und b. 1979, DE VITA ET AL. 1975, SCHEIN ET AL. 1976, CADMAN ET AL. 1977, MC KELVEY und MOON 1977 (162, 58, 217, 37, 161, 180 und 6)) befriedigende Behandlungsergebnisse mit sogenannten "aggressiven" Zytostatika-Kombinationen vorgelegt und als verbindliche Modalität postuliert.

TABELLE 6

Zusammenstellung der antineoplastisch wirksamen Substanzen nach Gruppen, chemischer Zusammensetzung, Handelsnamen - einschließlich der Response-rate, der Applikationsform und der Dosierung (mg/Kg)

Gruppe I

Alkalyrende Substanzen

1. N - Lost Derivate

1. Mechloraethamin (Nitrogen-Mustard)

*Mustargen, Caryolysin

40 - 50 % streng i.v. 0,15 - 0,4 - 0,6

2. Cyclophosphamid

*Endoxen

50 - 70 % i.v. + p.o. 10,0 - 15,0

3. Chlorambucil

*Leukeran

20 - 35 % p.o. 0,1 - 0,2

4. Bis-Chloräthyl-Nitroso-Urea

BCNU

25 - 35 % streng i.v. 2,0 - 4,0

5. Chloräthyl-cyclohexyl-Nitroso-Urea

CCNU und Methyl CCNU

25 - 35 % p.o. 1,5 - 2,0

2. Äthylenimine

Trisäthyleniminobenzochinon (Triazichon)

*Trenimon

i.v. und p.o. 0,003 - 0,008

3. Triacene

Dimethyl-Triacen-Imidazo-Carboxamid

DTIC

10 % streng i.v. Mono 6,0 - 8,0

Gruppe II

Antimetabolite

1. Folsäureantagonisten

Amethopterin

*Methotrexat

15 - 25 % p.o., i.v., i.th. 0,05 - 0,075 - 0,1 - 0,
0,5 - 0,75 - 1,0
0,2 - 0,4

2. Pyrimidin Derivate

Cytosin-arabinosid

*Alexan

15 - 20 % i.v. 2,0 - 3,0

3. Purin Derivate

6 - Thioguanin

*Lanvis

p.o. 2,0 - 3,0

Gruppe III

Naturstoffe

1. Mitosegifte

1.1. Podophyliotoxinderivate

VM - 26

30 - 35 %

VP - 16 - 213

0 - 15 %

1.2. Vinca-Alkaloide

a) Vinblastin

*Velbe

20 - 35 % streng i.v. 0,1 - 0,15

b) Vincristin

*Oncovin

40 - 80 % streng i.v. 0,02 - 0,05

2. Antibiotika

1. Adriamycin - Hydroxyldaunomycin

*Adriblastin

50 - 65 % streng i.v. 0,7 - 0,8 - 1,0 - 1,2

2. Bleomycin*

30 - 40 % i.m., i.v. 0,5 Mono 0,3 - 0,5

3. Streptonigrin*

30 - 40 % p.o. 0,002 - 0,004

Gruppe IV

Peroxydbildner

1. Procarbacin

*Natulen

p.o. 3,0 - 4,0 - 2,0

Gruppe V

Kortikosteroide

Prednison

20 - 30 % p.o. 2,0

Die höheren Dosierungen beziehen sich auf die Monotherapie und die niedrigeren sind für die Kombinationen gedacht.

Die aus diesen Substanzen zusammengestellten, gebräuchlichsten Kombinationen werden nachfolgend dargestellt (in Anlehnung an OBRECHT 1979, 1979 (180, 179)):

1. COP - Cyclophosphamid-Oncovin-Prednison
2. MOPP - Mustargen-Oncovin-Procarbacin-Prednison
3. C-MOPP - Cyclophosphamid-Oncovin-Procabacin-Prednison
4. HOP - Adriamycin-Oncovin-Prednison
5. CHOP - Cyclophosphamid-Adriamycin-Oncovin-Prednison
6. CHOP-BLEO - Cyclophosphamid-Adriamycin-Oncovin-Prednison + Bleomycin
7. BACOP - Bleomycin-Adriamycin-Cyclophosphamid-Oncovin-Prednison
8. MEV - Methotrexat-Cyclophosphamid-Oncovin
9. COMA - Cyclophosphamid-Oncovin-Methotrexat-Cytosinarabinosid
10. BCOP - Bleomycin-Cyclophosphamid-Oncovin-Prednison
11. CAT - Cyclophosphamid-Cytosinarabinosid-6-Thioguanin

Ein bewährtes und prognostisch günstiges Regime ist die BACOP Kombination (SCHEIN ET AL. 1976, OBRECHT 1979 (217, 180)).

Adriablastin	25 mg/ m^2	intravenös	1. und 8. Tag
Cyclophosphamid	650 mg/ m^2	intravenös	1. und 8. Tag
Vincristin	1,4 mg/ m^2	intravenös	1. und 8. Tag
Bleomycin	5 mg/ m^2	intravenös	15. und 21. Tag
Prednison	60 mg/ m^2	peroral	14. und 29. Tag

Remissionsrate 48 % bei medianer Remissionsdauer von einem Jahr.

C. 6.5. IMMUNTHERAPIE

Die Immuntherapie wird heute in die therapeutischen Überlegungen auch bei den Harnblasen-Neoplasien mit eingeschlossen (WARNATZ 1975, 271).

KURTH und ALTWEIN 1979 (133) skizzierten das immuntherapeutische Grundkonzept und setzten ein sorgfältiges Immunostaging, das heißt die Bestimmung der Immunkompetenz voraus.

HERSH 1976 (99), BALDWIN 1977 (13), zitiert von HERMANEK und GALL 1979 (97), sehen noch keine brauchbaren Ergebnisse der Immuntherapie.

OBRECHT 1979 (179, 180) berichtet, daß die Diskussion über den Wert der Immuntherapie in der Induktions- oder Erhaltungssphase der Chemotherapie noch im Gang ist, und äußert Zurückhaltung wegen der widersprüchlichen Ergebnisse verschiedener Autoren (SOKAL 1973, SOKAL ET AL. 1974, MATHÉ ET AL. 1975, MATHÉ 1975, CABANILLAS ET AL. 1977, JONES und SALMON 1977, LATTUADA ET AL. 1977, MOAYERI und SOKAL 1977 (223, 224 117, 134, 167, 155)).

Die Aussagen von SAUTER 1976 (214) werden bestätigt. HAVEMANN 1979 (93) formuliert, daß für die Tumorentwicklung eine gestörte Immunkontrolle in Betracht komme. Aus dieser Erkenntnis werden die therapeutischen Überlegungen abgeleitet. Neben dem von KURTH und ALTWEIN 1979 (133) geforderten sorgfältigen Immunostaging ist eine ausreichende Tumorreduktion für einen erfolgversprechenden Einsatz der Immuntherapie notwendig.

Die Methodik war bisher so, daß durch Applikation von immunspezifischen und unspezifischen Substanzen die zelluläre Immunreaktion aktiviert wurde.

Zu diesem Zweck wurden von dem INTERNATIONAL REGISTRY OF IMMUNOTHERAPY (108) eine Reihe von Substanzen aus Untersuchungsprotokollen zusammengestellt. Es wurden spezifische Substanzen wie allogene und autologe Tumorzellen und Antigene sowie unspezifische Immunadjuvantien wie BCG und deren Produkte, Corynebacterium parvum, Levamisol, die als Monosubstanz oder in der Kombination verabreicht wurden.

Allerdings hält HAVEMANN 1979 (93) eine gewisse Zurückhaltung bei der Immunbehandlung von Non-Hodgkin Lymphomen für angebracht, da durch Antigenstimulation bei Tumoren des lymphatischen Systems Tumor-Reinduktion beobachtet wurde, andererseits sich die Non-Hodgkin Lymphome mit charakteristischem zellulärem Immundefekt für die Therapie anbieten.

Die bisher vorliegenden Behandlungsergebnisse sind nicht ermutigend. Die SOUTH WEST ONCOLOGY GROUP (226), das BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL, Autoren wie POWLES 1978, REIZENSTEIN 1978, VOGLER 1978 und CUTTNER 1978 (189, 196, 265, 54), sahen als Ergebnis ihrer Studien lediglich eine Verlängerung der Remissions- und Überlebenszeit, nicht aber des Prozentsatzes der Remissionen und Heilungen.

Zur Zeit werden am SLOAN KETTERING INSTITUTE NEW YORK (222) Untersuchungen mit dem Ziel durchgeführt, den bestmöglichen Zeitpunkt des Therapiebeginns während der Induktions- oder Remissionsphase zu wählen.

Das künftige Ziel (HAVEMANN 1979, 93) der Immuntherapie wird es sein, durch Immunaktivierung die Toleranz der Tumorzellen gegenüber den Chemotherapeutika zu erhöhen und dadurch sekundär die Remissionsraten, Remissionsdauer und Überlebenszeit positiv zu verändern.

C. 6.6. UNTERSTÜTZENDE THERAPIE

Unter der unterstützenden Therapie versteht man alle diejenigen Maßnahmen, die neben der tumorspezifischen, eigentlichen Behandlung angewendet werden, um Nebenwirkungen oder Folgen therapeutischer Maßnahmen zu beseitigen oder zu lindern.

Hier wären beispielsweise die parenterale Ernährung, antibiotische und analgetische und Vitaminbehandlung, Intensivbehandlung, alle Formen physikalischer Maßnahmen, Psychotherapie und Rehabilitation des Krebskranken zu erwähnen. Obwohl selbstverständlich, sollte diese Therapieform der Vollständigkeit halber gesondert erwähnt werden.

C. 7. PROGNOSE

Die Prognose einer Krebserkrankung hängt von 2 wesentlichen Faktoren ab (HERMANEK und GALL 1979, 97):

1. der Histomorphologie, das heißt histologische Klassifikation und Malignitätsgrad (Typing and Grading),
2. dem Ausmaß der Tumorausbreitung im Organismus zum Diagnosezeitpunkt (Staging).

VAHLENSIECK 1971 (257) ergänzt die vorgenannten Faktoren

3. um die Komplexität der durchgeführten Therapie.

Allerdings fügen HERMANEK und GALL 1979 (96) hinzu, könne man gültige Regeln hieraus nicht ableiten, und MUSSHOFF 1979 (171) ergänzt, daß die statistisch zu erwartende Ausbreitungsdynamik nicht immer parallel zum morphologischen Bild verläuft, eher kontrovers. Diese Aussage gilt im besonderen für das diffuse histiozytäre Lymphom, das die Entität "Retikulosarkom" und Immunoblastisches Sarkom einschließt. Nach BRUNNER 1975 (34) ist der Zusammenhang zwischen Prognose und Zellart noch weitgehend ungeklärt.

OBRECHT 1979 (179) konnte bestätigen, daß die Lymphome mit "ungünstiger Histologie" zum Diagnosezeitpunkt wesentlich häufiger lokoregional begrenzt sind und in diesen Stadien weniger zu Rezidiven nach primärer Strahlenbehandlung neigen als die histologisch "günstigen" Lymphome.

Das "Retikulosarkom" alter Entität wird im Schrifttum als Lymphom von hohem Malignitätsgrad beschrieben.

Eine prognostische Aussage anhand der Literaturfälle ist schwerlich möglich, da eine Reklassifikation der Histologien deskriptiv, retrospektiv nicht exakt durchführbar ist. Ebenso fehlen differenzierte Aussagen über das klinische Staging, die gewählten Therapieformen und die Methodik lassen wegen ihrer Uneinheitlichkeit keinen repräsentativen Vergleich zu.

Betrachtet man das Gesamtkollektiv mit den verschiedenen Entitäten, so können Überlebenszeiten zwischen einem Monat (KOLLIAS und BÖCKER 1973, 126) und 6 Jahren (BATTKE 1965, 15) auftreten. Rechnerisch würde sich eine mediane Krankheitsdauer von 24 Monaten ergeben, die nach vorliegenden Ergebnissen und der Wahrscheinlichkeit irrelevant sein dürfte. Unterstellt man jedoch, daß die guten Ergebnisse auch prognostisch günstigen Lymphom-Entitäten zugeordnet werden können, zum Beispiel dem zentroblastischen Lymphom oder der Entität "m. L. zentrozytisch". Aus dem Vergleich und dem Verhältnis der morphologisch dem Immunoblastischen Sarkom analog reklassifizierten Entitäten des Kollektivs kann eine mittlere Überlebenszeit unter 12 Monaten errechnet werden, die den tatsächlichen prognostischen Gegebenheiten bis zur heutigen Zeit entspricht.

GALL und MALLORY 1942 (79) erreichten bei 11 % ihrer Patienten nach Strahlenbehandlung für das Retikulosarkom eine 5-Jahres-Überlebenszeit. ZEITLER 1959 (280) berichtete über eine 3-Jahres-Überlebensrate von 33 %, ROSENBERG ET AL. 1961 (205) sahen noch bei 12,5 % ihrer Patienten eine 5-Jahres-Heilung, und TRIPATHI und DICK 1969 (248) konnten für die Entität Retikulosarkom mit kombinierter Strahlen- und Chemotherapie 10 % 5-Jahres-Heilungen erreichen, weswegen sie die Effizienz dieser Therapieform anzweifelten.

Vergleichende Aussagen aus dem neueren Schrifttum können deswegen nicht integriert werden, weil die unterschiedliche Handhabung der Nomenklaturen keine korrekten Ergebnisse liefern. Da die meisten Angaben der Autoren sich auf die Entität "diffuse histiocytic lymphoma" der RAPPAPORT KLASSIFIKATION 1966 beziehen, in der nach Auffassung der Kieler Lymphomgruppe auch die prognostisch wesentlich günstigere Entität "zentroblastisches Sarkom" der KIEL KLASSIFIKATION enthalten ist, sind deren statistische Angaben wesentlich günstiger als vergleichsweise für das Immunoblastische Sarkom alleine (BITRAN ET AL. 1977, BAGLEY ET AL. 1972, DE VITA ET AL. 1975, JONES ET AL. 1977, ANDERSON ET AL. 1977, ROSENBERG 1977 (21, 12, 263, 115, 8, 207)).

BRITTINGER ET AL. 1979 (31) haben die unter den Oberbegriffen Non-Hodgkin Lymphome mit "niedrigem" und "hohem" Malignitätsgrad zusammengefaßten Entitäten aufgeteilt und anhand einer graphischen Darstellung die individuellen Besonderheiten im biologischen Verhalten der einzelnen Entitäten dargelegt. Deutlich abweichende Ergebnisse sahen sie für das Immunoblastische Sarkom mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit unter 30 Monaten und unter 30 %, während die Überlebenswahrscheinlichkeit für das Centroblastische Sarkom über 50 % und 18 Monate betrug.

Die Angaben von KÜBÖCK und RIEGLER 1965 (132) über eine mediane Krankheitsdauer von 11,3 Monaten und SANDRITTER 1979 (212) mit 6 bis 12 Monaten Krankheitsverlauf sind auch im Hinblick auf das Schrifttum nach heutiger Auffassung durchaus realistisch.

Außergewöhnlich hoch erscheinen die Angaben von FRITSCH und KUTTIG 1976 (76), die nach Strahlenbehandlung für die extranodalen Manifestationen des Retikulosarkoms eine 5-Jahres-Überlebenszeit bei 30 bis 50 % der Patienten sahen.

Wesentlich realistischer schätzt ULTMANN 1979 (254) die 5-Jahres-Überlebenszeit unter 20 % ein, trotz vorliegender Behandlungskonzepte. Ähnlich formulieren MEUSERS ET AL. 1979 (162),die prospektiv eine Überlebensrate von knapp 20 % über 30 Monate angeben, während sie die mediane Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen 10 und 11 Monaten sahen.

Bei einem Immunoblastischen Sarkom mit Manifestation im Hoden und nachgewiesener Metastasierung konnten ADOLPHS ET AL. 1977 (2) nach kombinierter operativ-radiologisch-chemotherapeutischer Behandlung eine Remission von 14 Monaten erreichen.

C. 8. TABELLARISCHE ZUSAMMENFASSUNG DER LITERATUR-FÄLLE

In einer nachfolgenden Übersicht werden die in der Literatur gefundenen Publikationen über Retikulosarkome der Harnblase alter Entität in chronologischer Reihenfolge mit klinisch wichtigen Daten aufgeführt.

Neben dem Alter und dem Geschlecht der Patienten werden die Leitsymptome, die histologische Diagnose, die Tumorausbreitung, die Therapie und die Überlebenszeit der Patienten berücksichtigt.

Neben der Kasuistik konnten im Schrifttum weitere 4 Angaben über Retikulosarkome der Harnblase aus statistischen Übersichten entnommen werden (RCSA):

RAPPAPORT	1956 -	1 RCSA
ROSENBERG	1961 -	2 RCSA
GORSKI	1966 -	1 RCSA

TABELLE (192, 203, 90)

C. 8. TABELLARISCHE ZUSAMMENFASSUNG DER LITERATURFÄLLE

Nr.	Autor	Jahr	A/S	Symptom	Diagnose	Stage	Therapie	Ergebnis
1	Dupont	1931	32/ f	Hä/Mi/Schm	Ly-RCSA	Inf. + Rez.	ST-RES/RA	6 Jahre +
2	Camera	1952	57/ m	Hä/Mi	RCSA	0	ST-RES/RA	-
3	Zaffagini	1954	38/ m	Hä/Gew/Mi/P/S	RCSA	Infil.	RA-CYSTO	6 Monate
4	Delaini	1954	48/ f	Mi/S/Hä/Dys	An-RCSA	P-Met.	CT-COFFEY	6 Monate
5	Fernandez	1955	60/ m	Hä	RCSA	0	ST-RES/RA	10 Monate
6	Trever	1958	51/ m	Ödem	RCSA	Infil.	CHEMOTH.	2 Jahre
7	Mattea	1959	74/ f	Mi	RCSA	0	0	-
8	Alvisi	1960	53/ m	Hä	HISA	-	ST-RES	-
9	Corrado	1961	57/ f	Hä	Ly-RCSA	Met.	ST-RES/RA	1 Jahr
10	Spallino	1961	zitiert bei Gibertini		-	-	-	-
11	Gibertini	1961	64/ f	Hä/S	HISA	0	ST-RES	1 Jahr
12	Battke	1965	35/ f	Gew./And.	RCSA/AND	Infil.	ST-RES	6 Jahre +
13	Wang	1969	37/ m	Hä/Mi	RCSA	Infil.	RA-CYSTO	5 Jahre +
14	Kollias	1973	46/ m	Hä/And.	RCSA	Infil./LK	COFFEY	1 Monat

Hä = Hämaturie, S = Schmerzen, Dys = Dysurie, Mi = Miktionsbeschwerden, Gew. = Gewichtsabnahme, And. = sonstige Symptome, RCSA = Reticulosarkom, Ly-RCSA = Lympho-Reticulosarkom, An-RCSA = Angio-Reticulosarkom, HISA = Histiocytosarkom, ST-RES = Subtotale Resektion, CT-COFFEY = Cystektomie-Coffey, RA = Radiatio, CYSTO = Cystostomie, A/S = Alter und Geschlecht

C. 9. KASUISTIK

Aus der Urologischen Abteilung des St. Josef-Krankenhauses (Brüderhaus), Koblenz

Leitender Arzt: Dr. med. F. Schenzielorz

Fall Nr. 1: J. P., 81 Jahre, männlich

Anamnese

1938 Magenoperation wegen eines Magenulcus.
Im November 1955 stationäre Behandlung in unserem Hause wegen eines Blasenhalsadenoms und einem "papillären" Tumor am Blasenboden. Transurethrale Elektroresektion des Adenoms (Histologie Nr. 4381/55), Pathologisches Institut Professor Dr. med. Heinlein, Koblenz.
1966 ambulante Behandlung in unserer urologischen Praxis wegen eines Harninfektes. Röntgenologisch außer einem endovesikal wuchernden Prostataadenom keine Besonderheiten an den Harnorganen.
Erneut stationäre Aufnahme wegen totaler Harnsperre bei Prostatahypertrophie auf unserer Urologischen Abteilung zur operativen Behandlung. Außer einem seit Jahren bestehenden Diabetes waren keine ernsthaften Erkrankungen bekannt.

Befunde

Ein 81jähriger, rüstiger Mann in altersentsprechend gutem Allgemein- und Ernährungszustand mit erstaunlich guter geistiger Beweglichkeit.
Somatisch altersentsprechende Kreislaufverhältnisse (Internistische Begutachtung: Chefarzt Dr. med. Lamprecht) mit Zeichen einer leichten Coronarinsuffizienz und pulmonal einem Altersemphysem, RR 140/80 mmHg. Mannsfaustgroße Leistenhernien beiderseits, äußere Hämorrhoiden. Palpatorisch mandarinengroße, prall-kongestionierte Prostata, kein Anhalt für Krebs. Äußeres Genitale unauffällig, regionale Lymphknoten nicht vergrößert.

LABOR: Rotes Blutbild normal, im Differentialblutbild Linksverschiebung, BSG beschleunigt. Leber- und Nierenchemie ohne krankhafte Abweichungen, Durst- und Konzentrationsversuch ausreichend. Keine Elektrolytverschiebung, Blutzucker im Tagesprofil bis 325 mg%.
RÖNTGEN: In der urologischen Röntgenleeraufnahme kein Anhalt für Konkrementbildung, am dargestellten Skelettsystem kein Anhalt für Metastasen. Infusionsurographisch an den oberen Hohlwegen keine pathologischen Veränderungen. Gute und zeitgerechte Kontrastmittelausscheidung. Im Bereich der Blase deutliche Blasenbodenelevation mit angelhakenförmiger Krümmung der Ureteren. An der rechten Blasenseitenwand ein gut haselnußgroßes Divertikel. Verdacht auf ein erbsgroßes Divertikel an der linken Blasenseitenwand, nahe dem Blasenhals. Ein Ballonkatheter als Verweilkatheter ist gut placiert. Röntgenologisch besteht kein Anhalt für einen Tumor.
Diagnose: Prostatahypertrophie, Harnblasendivertikel.

Operationen

Übersichtszystoskopie und Transurethrale Elektoresektion (1 Sitzung am 8.2.1971) (Verfasser) in Intubationsnarkose (Dr. med. H. Schirger):

Einführen des Instrumentes geht glatt. Rötung im Bereich der gesamten Harnröhre. Hinter dem orificium internum vom Blasendach herabhängend erkennt man einen soliden, zapfenförmigen, wabenartig-blaßfleischfarbenen Tumor. Rechts und links in der hinteren Harnröhre prominieren zwei Seitenlappenadenome, die das Lumen deutlich einengen und durch endovesikale Ausdehnung den Blasenboden elevieren und damit einen tiefen Recessus bilden. Caudal der Ureterleiste findet sich an der rechten Blasenseitenwand ein haselnußgroßes, gut ausleuchtbares, unauffälliges Divertikel.

Im Bereich der linken Blasenseitenwand, nahe dem Adenom, findet sich ein rötliches, zerfranstes, fibrinbelegtes, stark vulnerables Gebilde, das bis zum Blasendach heraufzureichen scheint. Es entsteht der Eindruck, daß dieser "Tumor" mit dem Adenom korrespondiert. Seine Abgrenzung ist nicht sicher möglich.

Zunächst wird der zapfenförmige Tumor in toto bis in die Muskularis reseziert. Danach erfolgt eine subtotale Resektion beider Prostataadenome. Nach guter Blutstillung wird der Eingriff beendet und ein Ballonkatheter als Verweilkatheter eingelegt.

TUR 2. Sitzung am 17.2.1971 (Verfasser) in Intubarionsnarkose (Dr. med. H. Schirger):

An der linken Blasenwand erkennt man nunmehr einen gut backpflaumengroßen, breitbasig aufsitzenden, soliden, fibrinbelegten Tumor mit zerfranster Oberfläche, der bis zum Blasendach hinaufreicht. Der Tumor wird in toto radikal bis in die tiefen Wandschichten ante perforationem reseziert. Danach erfolgt die Nachresektion der restlichen Adenomteile unter Palpationskontrolle bis zur chirurgischen Kapsel. Nach Beendigung des Eingriffs wird ein Ballonkatheter eingelegt.

Histologie

Nr. 4381/55 vom 28. November 1955, Pathologisches Institut Professor Dr. med. Heinlein, Koblenz:

Text: Die zahlreichen kleinen Prostatastückchen lassen das Bild einer adenomatösen Prostatahypertrophie erkennen. Es ist nur eine geringe entzündliche Infiltration, hauptsächlich lymphozytärer Natur, zu erkennen. Kein Anhalt für einen bösartigen Prozeß.

Nr. A. 4334/71 und 4335/71, Pathologisches Institut Professor Dr. med. H. Lüchtrath, Koblenz:

Text: zu 4334: Ein dattelkerngroßes Gewebsstückchen.
Histologisch sieht man ein sehr zahlreiches Granulationsgewebe, das teilweise noch von Übergangsepithel bedeckt ist. Es handelt sich um Plasmazellen, viele Histiozyten. An anderen Stellen trifft man flächenhafte Wucherungen von Retikulumzellen, die sehr viele Mitosen aufweisen und infiltrierend die Wand durchsetzen.

zu 4335: Wenig grobbröckliges Material.
Hier sieht man Prostatateile mit kleinen Adenomen und einem vermehrten

Zwischengewebe. Auch hier liegen kleine Stücke des erwähnten Tumors bei, der zum Teil stärker entdifferenziert ist. Wegen der Zellform muß man ein Retikulosarkom annehmen, das sicher in der Blase selten ist.

Diagnose: Retikulosarkom, Adenomyomatore der Prostata.

Verlauf

Postoperativ unauffälliger klinischer Verlauf. Nach Katheterentfernung ist restharnfreie Blasenentleerung möglich. Weiterführende Diagnostik im Hinblick auf den seltenen Tumor wird vom Patienten verweigert. Die Entlassung aus stationärer Behandlung erfolgt in subjektiv und objektiv gutem Allgemeinzustand.

Nachdem der Patient zu einer anschließenden Strahlenbehandlung motiviert werden konnte, ist diese vom Strahleninstitut Dr. med. von Essen in Koblenz in Form der Megavolttherapie in mehreren Sitzungen bis 5000 r Herdgesamtdosis fraktioniert durchgeführt worden. Die Strahlenbehandlung wurde vom Patienten gut toleriert. Regelmäßige urologische Kontrolluntersuchungen einschließlich der Kontrollzystoskopien ergaben keinen Anhalt für ein Tumorrezidiv, subjektiv blieb der Patient weiterhin beschwerdefrei. Letzte Kontrolle erfolgte im August 1973. Im November 1973 verstarb Herr P. nach einer Grippepneumonie an Herz-Kreislaufversagen.

Abstract

Patient J. P., männlich, 81 Jahre. Diagnose: Retikulosarkom der Harnblase und Prostatahypertrophie. Anamnestisch 16 Jahre vorher Elektroresektion wegen Prostatahypertrophie mit starker entzündlich lymphozytärer Infiltration. Symptomatik Harnsperre, Diagnostik kein Tumorverdacht. Therapie TUR zwei Sitzungen mit anschließender Strahlenbehandlung 5000 r Herddosis. Insgesamt 2 Jahre rezidivfrei. Exitus an einer interkurrenten Erkrankung (Grippeepedemie!).

Aus der Urologischen Klinik der Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. med. W. Vahlensieck

Fall Nr. 2: A. G., 65 Jahre, männlich
Aufnahmetag: 30. Oktober 1967

Anamnese

Familienanamnese unauffällig, 1953 Lungenentzündung, sonst ernsthaft nicht erkrankt.

Urologische Anamnese: Anfang August 1967 erstmals schmerzlose Hämaturie, seit Ende August Schmerzen hinter der Symphyse, die in der Folgezeit an Intensität zunahmen. Seit September 1967 dauernde Hämaturien mit starken Miktionsbeschwerden. Deutlicher Leistungsknick und Gewichtsverlust.

Am 6.9.1967 erfolgte schließlich die stationäre Aufnahme in das Franziskaner-Krankenhaus in Linz. Zystoskopische Diagnose lautete Zystitis. Antibiotische Behandlung wurde eingeleitet. Eine Kontrollzystoskopie erhärtete einen Tumorverdacht, der histologische Befund der Gewebeentnahme bestätigte ihn. Am 30.10.1967 erfolgte die Verlegung in die Urologische Universitätsklinik in Bonn.

Miktion täglich 20 mal, nachts 20 mal.

Terminale Algurie und schmerzhafte, meist terminale Hämaturie. Starkes Schwitzen, starker Durst, trockener Husten. Deutlicher Leistungsknick und signifikanter Gewichtsverlust.

Befunde

LABOR: Hb 69 %, Ery 4,0 Mio., F.I. 0,86, Leuko 4900, BSG 106/130, Serumharnstoff 37,5 mg %, Kreatinin 1,3, Gesamteiweiß 7,9, alkal. Phosphatase 54,0, saure Phosphatase 9,0. Urin: Reaktion alkalisch, Eiweiß positiv, Zucker negativ, vereinzelt Leukozyten, vermehrt Erythrozyten, Epithelien und Tripelphosphate.

RÖNTGEN: Thorax vom 30.10.1967: Plattenatelektase im linken Unterlap-

pen bei geringem Zwerchfellhochstand. Schrumpfung im rechten Unterlappen mit streifigen Verdichtungen. Überblähung der Oberlappen. Herz normal groß, Aorta elongiert. Beurteilung: Oberlappenemphysem beiderseits. Schrumpfung im rechten Unterlappen. Plattenförmige Atelektase im linken Unterlappen. Kein Anhalt für Lungenmetastasen oder Herzvergrößerung.

ABDOMEN: Linkskonvexe Skoliose der LWS mit Spondylosis deformans. Normale Größe und Lage der Nieren. Phlebolithen im kleinen Becken. Verkalkte mesenteriale Lymphknoten rechts. Verkalkung der Beckenarterien.

UROGRAMM: Verzögerte Ausscheidung mit schwachem Kontrast. Deutlich deformiertes Nierenbeckenkelchsystem. Regelrechter Abfluß in die Blase. Multiple Füllungsdefekte links am oberen und lateralen sowie unteren Blasenabschnitt. Nach Miktion keine Restharnvermehrung.

BEURTEILUNG: Ausgedehnte Defekte im linken oberen lateralen und unteren Blasenanteil, wahrscheinlich Tumor. In der weiteren praeoperativen Klärung eventuell Blasenangiographie angezeigt.

Blasenarteriographie vom 2.11.1967: Vorführen des Katheters über die linke Arteria femoralis in die Bauchaorta. Danach Druckinjektion. Normale Darstellung der Beckenarterien. Keine umschriebenen Stenosierungen von der Blasenarterie und der arteria pudendalis beiderseits. Verstärkte Kontrastmitteldeponierung vorwiegend im rechten oberen Blasenpol und Darstellung von kleinen arterio-venösen Fisteln auf der früh-venösen Phase.

BEURTEILUNG: Ausgedehnter Blasentumor mit Tumorgefäßen. Nach dem angiographischen Befund hat der Tumor bereits die Organgrenze überschritten. In der weiteren Klärung des Befundes Venographie angezeigt.

LYMPHOGRAPHIE vom 6. und 7.11.1967: Lymphangiographie der unteren Extremitäten. Beiderseits Punktion eines Lymphgefäßes am Fußrücken glatter Kontrastmittelabfluß.

Retroperitoneum, Füllungsbild am 6.11.1967: Im inguinalen und iliacalen Bereich sind die Lymphgefäße etwas vermehrt geschlängelt, wahrscheinlich altersbedingt, kein Füllungsbruch, kein Anhalt für eine Lymphblockade im

paraaortalen Bereich. Hier sind die Lymphgefäße auffallend zart. Keine Abflußbehinderung.

Retroperitoneum, Speicherbild am 7.11. 1967: Links iliacal sind noch einzelne Lymphgefäße mit Kontrastmittel gefüllt, sämtliche Lymphknoten ergeben keinen Anhalt für eine Tumormetastasierung. Einzelne benigne Degenerationsherde in den Lymphknoten, die Speicherdefekte verursachen.

Thoraxaufnahme am 6. und 7.11.1967: Plattenatelektasen links basal Kontrastmittelembolisierung in alle Lungenabschnitte ohne Anhalt für Lungeninfiltration oder Lungenmetastasen. Kontrastierung kleinerer linksseitiger supraclavikulärer Lymphknoten.

Beurteilung: kein Anhalt für Lymphknotenmetastasen im Retroperitoneum bei Blasentumor. Plattenatelektase im linken Unterlappen.

Operation

Subtotale Blasenresektion mit Prostatektomie am 20.11.1967. Von Unterbauchmittelschnitt Präparation der Blase und Eröffnung derselben. Es kommt ein gut handtellergroßer Tumor der Blasenhinterwand mit zentraler Kraterbildung zur Darstellung, der bis zur Blasenvorderwand reicht. Absetzen des Tumors im Gesunden unter Aussparung der Ostien in typischer Weise. Anschließend stumpfe Enukleation des Prostataadenoms. Nach Blutstillung Einlegen eines Ballonkatheters, Verschluß der Blase unter Deckung des Defektes mit Peritoneum und schichtweiser Wundverschluß.

Operationsdiagnose: Ausgedehntes Blasencarcinom im Bereich der Hinterwand bis auf die Vorderwand reichend.

Histologie

Nr. A 15.373/67 Pathologisches Institut der Universität Bonn, Direktor: Professor Dr. med. H. Hamperl.

Befund zu 1.: ein 12 x 7 cm großes Gewebsstück mit einem 7 cm Durchmesser großen, zentral nekrotischen Knoten, der auf der Schnittfläche eine fleischfarbene Beschaffenheit aufweist und größere Nektrosen einschließt.

Befund zu 2.: ein knotenförmig gestaltetes, pflaumengroßes Gewebsstück von fester Beschaffenheit und grau-bräunlicher Farbe.

ad 1.: Histologisch finden sich Anteile der Harnblasenwand mit zum Teil gut erhaltener Schleimhaut, die hier Zeichen einer chronischen Entzündung aufweist. Daneben erkennt man einen größeren Tumor, der völlig entdifferenziert ist und aus größeren Zellen mit einem chromatinarmen Kern besteht. Mitosen sind häufig, das Stroma sehr spärlich angelegt.

Gutachten: Es handelt sich also um einen bösartigen entdifferenzierten Tumor. Der Tumor erinnert stellenweise an ein Retikulosarkom; ein völlig entdifferenziertes Übergangszellcarcinom läßt sich jedoch nicht ausschließen.

ad 2.: Histologisch zeigt das untersuchte Prostatastück Veränderungen entsprechend einer Adenomyomatose (Prostatahypertrophie). An diesem Material kein Anhalt für Malignität.

Verlauf

Der postoperative Verlauf zeigte im wesentlichen keine Komplikationen. Die Harnentleerung konnte durch einen transurethralen Verweilkatheter sowie durch einen suprapubischen Katheter unter einer Dauerabsaugung gesichert werden. Thromboseprophylaxe erfolgte mit Marcumar, unterstützende antibiotische Therapie wurde nach Antibiogramm durchgeführt. Nach Entfernen der Drainage und der lokalen Wundtamponaden heilte die Operationswunde weitgehend ab. Nach vollständigem Wundverschluß wurde der suprapubische Katheter entfernt, später der Verweilkatheter. Die Miktion erfolgte spontan und restharnfrei. Röntgenologische Verlaufskontrollen zeigten Normalisierung der Blasenverhältnisse und ergaben keinen Anhalt für ein Rezidiv. Auch im Bereich der Brustorgane kein Anhalt für Metastasen. Am 12.1.1968 erfolgte Entlassung aus stationärer Behandlung in

relativ zufriedenstellendem Allgemeinzustand mit der Maßgabe einer nachfolgenden Bestrahlungsbehandlung in der Universitäts-Strahlenklinik in Bonn.

Am 21.1.1968 wird der Patient erneut stationär in der Urologischen Universitätsklinik Bonn aufgenommen, da sich aus einer Fistel der suprapubischen Narbe Urin entleert.

Der Allgemeinzustand ist bei der Aufnahme deutlich verschlechtert. Die sichtbaren Schleimhäute erscheinen schlecht durchblutet. Die Schambeinäste sind deutlich druckschmerzhaft. Die Abduktionsbewegung der Hüftgelenke wie die Beugung sind beiderseits schmerzhaft erheblich eingeschränkt.

Nach klinischer Besserung erfolgte die erneute Entlassung aus der stationären urologischen Behandlung zur Strahlentherapie in der Universitätsklinik Bonn, die am 25.3.1968 begonnen wurde.

Dort kam der Patient in stark anämischem und präurämischem Zustand zur Aufnahme. Es wurde eine ultraharte Bestrahlung am Gammatron in typischer Weise mit einer Gesamtherddosis von 4800 rd. durchgeführt. Weitere Bestrahlung konnte wegen des desolaten Zustandes nicht mehr verantwortet werden. Unter Rest-N Erhöhung, Blutdruckkrisen kam es schließlich am 8.5.1968 unter dem Zeichen eines Herz-Kreislaufversagens zum Exitus letalis.

Abstract

Patient 65 Jahre, männlich. Diagnose: Retikulosarkom der Harnblase Stage II bis III und Prostatahypertrophie. Symptomatik in Form von Hämaturie mit Miktionsbeschwerden seit 2 Monaten vor stationärer Aufnahme. 1. Diagnose: entdifferenziertes Übergangszellcarcinom. Klinisches Staging in üblicher Form zeigte Tumorausdehnung über die Organgrenze, keine Lymphknoten- oder Organmetastasen nachweisbar. Operative Behandlung durch partielle Zystektomie mit anschließender Magavolt-Strahlentherapie bis 4800 rd. Offenbar Dissemination oder Mikrometastasierung praeoperativ nicht diagnostizierbar. Rascher Verlauf. Exitus nach 10 Monaten an den Folgen der Metastasierung.

D. DISKUSSION

Bei der Abhandlung der Thematik "Retikulosarkom der Harnblase" und dem Versuch, eine Reproduzierbarkeit nach heutiger Auffassung abzuleiten, wird der Autor mit einem Komplex von Problemen konfrontiert.

Einmal kann die Entität aus dem früheren Schrifttum nicht als einheitliche Definition angesehen werden, da das polymorphe Bild des Tumors bei den verschiedenen Autoren zu unterschiedlich histologisch dargestellten Definitionen geführt hat.

Zum anderen ist die Manifestation des Tumors in der Harnblase so selten, daß aus dem ohnehin spärlichen Kollektiv nach Ausklammerung sicher nicht zugehöriger Entitäten aus dem verbleibenden Rest verwertbare Aussagen nicht abgeleitet werden können. Hinzuzufügen ist, daß im ausgewerteten Zeitraum die Möglichkeiten moderner diagnostischer und therapeutischer Verfahren nicht in der Form wie heute im Gebrauch waren.

Darüber hinaus gilt die Aussage der Seltenheit einer Manifestation in der Harnblase auch heute, so daß aus dieser Sicht kaum vergleichbare Ergebnisse vorliegen.

Die Häufigkeit dieser Lymphom-Entität an der Gesamtheit der Non-Hodgkin Lymphome wird von ADOLPHS 1976 (2) mit 16 %, FISCHER 1979 (71) mit 12,4 %, LENNERT, MOHRI ET AL. 1975 (141) mit 9 % und LENNERT 1975 (140) mit 15,5 % angegeben, während BRITTINGER ET AL. 1979 (31) in einem Zeitraum vom 1.10.75 bis 1.2.78 im Krankengut der KIELER LYMPHOMGRUPPE nur einen Anteil von 8,6 % Immunoblastische Sarkome unter den Non-Hodgkin Lymphomen fanden.

So kann man analog die Häufigkeit mit der Organmanifestation in der Harnblase nicht mit der statistischen Wahrscheinlichkeit, sondern anhand der Publikationen mit vergleichbarem Zahlenmaterial mit zwei und drei Stellen hinter dem Komma ablesen. Aus unseren eigenen Beobachtungen konnten wir rechnerisch eine Häufigkeit von 0,09 %, bei ZOLLINGER 1966 (281)

),075 % und KOLLIAS und BÖCKER 1973 (125) 0,074 % sehen.

Legt man die Wahrscheinlichkeitsregel zugrunde, so müssen Zahlen um),07 bis 0,1 % für das Immunoblastische Sarkom mit Manifestation in der Harnblase als realistisch angesehen werden.

Ein wesentlicher Bestandteil noch bestehender Probleme, die Entität betreffend, ist die Verwendung unterschiedlicher Nomenklaturen mit differenten klassifikatorischen Grundlagen. Auf der einen Seite die RAPPAPORT KLASSIFIKATION mit ihrer Einteilung auf rein morphologischer Basis, sehr übersichtlich nach Zellarten, Zellmustern, Zellreifungsgraden und prognostischen Aussagen definiert. Auf der anderen Seite die KIEL KLASSIFIKATION, die neben den morphologischen auch funktionelle Merkmale durch den Nachweis charakteristischer immunologischer, immun- und fermenthistochemischer Reaktionen berücksichtigt. Diese Möglichkeit wurde durch die gewonnenen Erkenntnisse der Blasentransformation von Lymphozyten gegeben. Der Vergleich von Merkmalen und Reaktionen normaler Lymphozyten und den blastischen Tumorvarianten zeigte Übereinstimmungen, die den Schluß zuließen, daß die Lymphome, die bisher morphologisch als eigenständige Entwicklungsstufe lymphatischer Zellelemente verschiedener Zellformen mit zellbiologisch eigenen Merkmalen angesehen wurden, nunmehr aufgrund von differenten funktionellen Merkmalen differenziert werden konnten.

Wenn der RAPPAPORT Nomenklatur eine wissenschaftlich exakte Aussage abgesprochen werden muß (OBRECHT 1979, 180), so wird sie von den amerikanischen Autoren und vielen europäischen Kliniken wegen ihrer guten Reproduzierbarkeit und einfachen morphologischen Aussage angewendet. Dadurch werden bei statistisch prognostischen Angaben analog zur KIEL KLASSIFIKATION jeweils zwei Entitäten eingeschlossen, die prognostisch sehr verschieden sind und damit das Bild zu Gunsten der RAPPAPORT Entität "histiocytic lymphoma" im positiven Sinne verschieben. Während also der zweite Anteil, das zentroblastische Lymphom (Germinoblastisches Sarkom) therapeutisch wesentlich besser beeinflußbar ist, erscheint das Immunoblastische Sarkom therapieresistent, wenn man die Ergebnisse des Schrift-

tums und die eigenen Beobachtungen zugrunde legt.

Diese Aussagen gelten nur für die Prognose beider Entitäten, epidemiologisch wird Übereinstimmung festgestellt.

Der Versuch einer histologischen "Nachbegutachtung" der Literaturfälle und der eigenen Beobachtungen auf rein descriptiver morphologischer Grundlage unter Berücksichtigung früherer Methodik der H.E.-Färbung und der Prämisse einer für den Tumor histogenetisch fixierten Betrachtung wird mit einigen Schwierigkeiten verbunden sein.

So wird es nicht verwundern, daß sich unter der alten Entität Retikulosarkom neben vermutlich immunoblastischen Zellarten nach heutiger Erkenntnis auch andere Entitäten vermischen. Ebenso finden sich unter den Entitäten "Lymphosarkom" Tumore, die das Gepräge des Immunoblastischen Sarkoms aufweisen. Erleichtert wird das Vorhaben durch die Kenntnis der klinischen Verläufe und das unvoreingenommene Betrachten der Histologie ohne Fixierung auf hervorgehobene, auffällige Befundsbeschreibungen.

Der Diskussionsbeitrag zu dem klinisch-diagnostischen Prozedere könnte sich auf die generelle Feststellung beschränken, daß eine dem Tumor gerechte Diagnostik mit klinischem Staging und die angewendeten Therapieformen unsystematisch, unzureichend waren, wenn auch im Einzelfall sehr radikal durchgeführt wurden, wie es ZAFFAGINI 1954 (279) mit seiner Strahlenbehandlung bei einer Gesamtherddosis von 17000 rd. durchgeführt hat.

Wenn wir auch der Meinung sind, daß aus dem Schrifttum statistische Vergleiche nicht gezogen werden können, so glauben wir, daß wir mit einer sorgfältigen Betrachtung und Beachtung von Parallelen gewisse Rückschlüsse ziehen und Impulse zur Innovation von Überlegungen geben werden können.

Zuvor sollte man die Histologien der einzelnen Literaturfälle mit der Enti-

tät Retikulosarkom im Hinblick auf ihre Identität mit dem Immunoblastischen Sarkom heutiger Auffassung untersuchen.

Im histologischen Befund des Falles Nr. 1 von DUPONT und MISRACHI 1931 (63) fällt ein relativ großer Anteil lymphozytärer und lymphoblastischer Zellelemente auf. Im Hinblick auf den günstigen Verlauf und die lange Remissionszeit kann man auf einen prognostisch günstigeren Tumor der Keimzellenzentren rückschließen, wie beispielsweise dem zentroblastischen Lymphom der KIEL NOMENKLATUR.

Auch der günstige Verlauf des Falles Nr. 12 von BATTKE 1965 (15), der einmal durch seine ungewöhnliche Anamnese in Verbindung mit einer retroperitonealen Fibrose, zum anderen durch seine ungewöhnliche Wuchsform auffällt, sollte Anlaß zur Überprüfung der Histologie geben. Allerdings bieten die spärlichen Angaben über die retikulären nicht ganz isomorphen Zellformen mit vielen Mitosen nur wenig Anhalt für eine Differenzierung. Legt man jedoch die prognostisch günstige Verlaufsform zugrunde, wobei die Therapie nach unseren heutigen Vorstellungen völlig unzureichend, wenn auch radikal war, so wird man hinter dieser Entität ebenfalls ein zentroblastisches Sarkom vermuten können.

Der Kasus Nr. 13,von WANG ET AL. 1969 (270) beschrieben, dürfte bei seiner Ausbreitung und der kompletten Remission kaum dem Bild des hochgradig malignen, großzelligen immunoblastischen Sarkoms entsprechen. Neben den polygonalen Zellen mit retikulärem Kernchromatin, ovalen, runden, nierenförmigen und gelappten Kernen (cleaved cells) werden Nukleolen unterschiedlicher Größe beschrieben. Auch die gute Ansprechbarkeit auf die Strahlentherapie würde am ehesten ein lymphozytisches Lymphosarkom (zentrozytisches Lymphom) der KZZ (Keimzellzentren) vermuten lassen.

Im Fall Nr. 2 von CAMERA 1952 (54) fiel bei der histologischen Beschreibung das Bild dentritischer Retikulumzellen auf, von LENNERT und NIEDORF 1969 (137) und LENNERT 1973 (138) als charakteristisch für die Entität des follikulären Lymphoms beschrieben und heute als zentrozytisches

Lymphom der Keimzellzentren definiert.

Im Fall Nr. 3 von ZAFFAGINI 1954 (279) müßte man bei der Beschreibung von lymphozytären, plasmozytoiden und lymphoblastischen Zellformen mit großen Kernen, randständigen Nukleolen und eingelagerten fibrozellulären Zellen an ein zentroblastisches Lymphom (Germinoblastisches Sarkom) denken.

Die Überprüfung des histologischen Befundes im Fall Nr. 4 von DELAINI 1954 (57) mit der Diagnose eines Angio-Retikulosarkoms läßt ebenfalls anhand des Bildes eine andere Entität vermuten. Die polymorphen Zellformen mit unregelmäßigen, teils pyknotischen Kernen, das spärliche Chromatin, das Vorkommen dentritischer Zellformen und Gefäße lassen mit großer Sicherheit auf ein zentrozytisches Lymphom (Germinozytom) schließen.

Die histologischen Befunde der Fälle Nr. 5, 6, 7, 8, 9 und 14 entsprechen ihrem morphologischen Bild nach (70, 246, 159, 5, 48, 125) der heutigen Auffassung über die Histologie des Immunoblastischen Sarkoms, ebenso ihre klinischen Verläufe (PIRINGER 1976, SCHWARZ 1979 (188, 219)).

Bei dem Retikulosarkom unserer eigenen Kasuistik handelt es sich mit großer Wahrscheinlichkeit um ein Immunoblastisches Sarkom. Die nichtneoplastischen Histiozyten und die großen plasmazellartigen Formen und die proliferierenden Retikulumzellen mit den zahlreich vorhandenen Mitosen lassen an eine blastisch, plasmoblastische Form des Immunoblastischen Lymphoms denken (PIRINGER 1979, 188). Wegen der relativ kurzen Beobachtungszeit kann vom Verlauf her keine zusätzliche Aussage gemacht werden.

Die histologische Reklassifizierung unseres klinischen Falles Nr. 2 ist wegen der spärlichen Angaben zur histologischen Differenzierung sehr schwierig. Vom makroskopisch-pathologischen Bild her entspricht der Tumor einem Lymphom der Hanrblase mit teilweise intaktem Urothel und der zen-

ralen Ulzeration und seinem fleischfarbenen Aussehen. Die großen, chro-
matinarmen Zellen, die teilweise das Aussehen von Retikulumzellen haben
und häufig Mitosen aufweisen, lassen zumindest den Schluß zu, daß es
sich um eine Lymphom-Entität von hohem Malignitätsgrad handelt.

Betrachtet man nun unter den vorgenannten Aspekten erneut die Ergebnis-
se der Publikationen, wird man feststellen, daß die langen Überlebenszei-
ten den jeweils günstigen Histologien zugeordnet werden können. Wir glau-
ben, daß gerade wegen der unterschiedlichen Aussagefähigkeit der Diagno-
stik und der Behandlungsformen und der resultierenden Ergebnisse die Not-
wendigkeit der Erstellung einheitlich relevanter diagnostischer und thera-
peutischer Konzepte deutlich werden läßt.

Für die Non-Hodgkin Lymphome wurde von der UICC 1971 (42, 205, 251)
bereits ein relevantes diagnostisches Basiskonzept erstellt, das sicherlich
im Einzelfall entsprechend den vorliegenden Gegebenheiten modifiziert wer-
den kann. Ebenso sind die neuesten Verfahrensweisen zu integrieren.

Trotz der noch unzureichenden Erkenntnisse über die Wirkungsweise der
Immuntherapie und ihre Durchführung, auch unter Berücksichtigung der bis-
her vorliegenden unbefriedigenden Ergebnisse, wäre es sicherlich adäquat,
praetherapeutisch ein Immun-Staging durchzuführen, wie es von KURTH
und ALTWEIN 1979 (192) formuliert wurde.

Die Diskussion über anzuwendende Therapieformen und ihre Wirksamkeit
geht heute eindeutig für die Lymphom-Entitäten in Richtung radiologisch-
chemotherapeutischer Behandlung (OBRECHT 1979, ULTMANN 1979 (180,
254)).

Trotz der kontroversen Diskussion über operative Maßnahmen zur Behand-
lung der Non-Hodgkin Lymphome, insbesondere auch für das Immunoblasti-
sche Sarkom, kann man auch künftig nicht umhin, diese Therapieform in
die kombinierten Behandlungsschemata mit einzubeziehen. Als Begründung
kann die Forderung nach einer möglichst radikalen und schnellen Tumor-
reduktion angesehen werden, um den übrigen Maßnahmen eine bessere

Wirksamkeit zu verleihen (HERMANEK und GALL 1979, HAVEMANN 1979 (96, 93)). Wir sind allerdings mit anderen Autoren der Meinung, daß jeder operative Eingriff einer noch strengeren Indikationsstellung bedarf, bei der dem Ausmaß des Eingriffs eindeutig Grenzen gesetzt werden müssen.

Eine dieser Grenzen ist sicher in einer streng loko-regionären Tumorausdehnung zu sehen, zum anderen vom gesamtklinischen Zustand des Patienten abhängig zu machen.

Nicht zuletzt an unseren beiden eigenen Beobachtungen können die Möglichkeiten, die Indikation und die Wirksamheit einer operativen Maßnahme demonstriert werden. Während im Fall Nr. 1 bei einer ganz sicher innerhalb der Organgrenze streng loko-regionär begrenzten Tumorausbreitung der kleinste, operative, urologische Eingriff der Radikalität Genüge getan hat, entbehrte der operative Eingriff im Fall Nr. 2 der notwendigen Effizienz. Hieran könnte man die Diskussion über den Nutzen und die Wirksamkeit der operativen Behandlung anknüpfen. Sicherlich läßt das Überschreiten der Organgrenze Überlegungen in dieser Richtung erforderlich erscheinen.

Die Strahlentherapie nach heutigem Kenntnisstand hat für die Non-Hodgkin Lymphome weitgehend den Platz der operativen Therapie eingenommen. Voraussetzung für eine optimale Anwendung sind die Kenntnisse tumorbiologischer Vorgänge wie auch die exakte Bestimmung der zu bestrahlenden Regionen mittels geeigneter technischer Hilfsmittel, beispielsweise des Therapiesimulators, der Computertomographie und der Ultraschalldiagnostik (AMMON ET AL. 1979, 6).

Zur Optimierung trägt weiterhin die Ermittlung der notwendigen Daten durch den Einsatz von Prozeßrechnern bei. Die Ergebnisse dieser Bemühungen werden zeigen, in welcher Weise die Strahlenbehandlung durchgeführt werden muß, ob im "extended oder local field" als Systembestrahlung. Wichtig ist die Applikation einer ausreichenden Herddosis, von MUSSHOFF 1979 (172) mit 4000 rd. und von FRITSCH und KUTTIG 1976 (76)

mit 6000 bis 6500 rd. angegeben.

Für die Immuntherapie stehen uns aus dem Schrifttum keine Ergebnisse zur Verfügung.

Diese Frage dürfte sicherlich auch im Hinblick auf die immunologischen Gegebenheiten der Entität "immunoblastisches Sarkom" zukünftig von Interesse sein, wobei es durchaus möglich ist, daß negative Erfahrungen gemacht werden. So äußert OBRECHT 1970 (190) Zurückhaltung für die Therapie, nicht zuletzt wegen der widersprüchlichen Ergebnisse einiger Autoren (SOKAL 1973, MATHÉ ET AL. 1975, CABANILLAS ET AL. 1977, JONES und SALMON 1977, LATTUADA ET AL. 1977, MOAYERI und SOKAL 1977 (223, 158, 36, 116, 134, 167)).

HAVEMANN 1979 (93) befürchtet sogar eine Tumorreinduktion durch Antigenstimulation, insbesondere für die immunaktiven Tumorarten.

Trotz der fehlenden Vergleichsmöglichkeit des klinisch-komplexen Bildes und der aus der angewandten Methodik resultierenden Ergebnisse ist all diesen Fällen, bei denen wir ein hochgradig malignes immunoblastisches Sarkom heutiger Auffassung vermuten, ein wesentliches Merkmal gemeinsam. Es handelt sich hierbei um die äußerst schlechte Prognose mit Überlebenszeiten unter 12 Monaten, unabhängig vom Alter, Geschlecht und den angewandten Therapieformen. Wir haben bereits an anderer Stelle diskutiert, daß die optimistischen Angaben aus dem amerikanischen Schrifttum für das "histiocytic Lymphoma, diffuse" aus der Zusammenfassung der Ergebnisse beider Anteile der Entität zu sehen ist und speziell für die analoge KIEL-Entität therapeutisch-prognostische Aussagen nicht relevant sind.

Allerdings gehen die Bestrebungen dahin, eine Synchronisation beider Nomenklaturen zu erreichen, um, wenn auch nicht die Entitäten selbst, so doch die klinischen Ergebnisse miteinander vergleichbar zu machen. JONES ET AL. 1977, KRÜGER 1978, BRITTINGER ET AL. 1976, STACHER ET AL. 1976, VON STOETZINGEN 1978 (116, 127, 31, 228, 240) haben bereits die Ergebnisse beider Klassifikationen verglichen und den einzelnen Entitäten entsprechend zugeordnet. MUSSHOFF 1979 (171) empfiehlt sogar,

beide Nomenklaturen parallel zu verwenden.

Eine sicherlich wichtige Feststellung konnten wir aus dem Schrifttum machen, daß nämlich auch GALL und MALLORY 1942 (79) für ihre Entität "clasmocytic-reticulosarkoma" nur eine 5-Jahres-Überlebensrate ihrer Patientin von 11 % nach Strahlenbehandlung sahen.

ROSENBERG ET AL. 1961 (203) erreichten ebenfalls unter gleicher Therapievoraussetzung nur 12,5 % 5-Jahres-Heilungen. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Patienten von TRIPATHI und DICK 1969 (248), die kombiniert radio-chemotherapeutisch behandelt wurden, betrug insgesamt 10 %. Diese Ergebnisse veranlaßten die beiden Autoren, die Wirksamkeit der gewählten Behandlungsformen anzuzweifeln.

Aus unseren beiden eigenen Beobachtungen lassen sich sicherlich statistisch keine Vergleiche ableiten. Dennoch kann man zu den klinischen Verläufen im Hinblick auf die Tumorausbreitung zum Zeitpunkt der Diagnose eine Aussage machen.

Während wir im Fall Nr. 1 keinerlei Anzeichen, weder anamnestisch noch klinisch, für einen Tumor hatten, soweit die der Intention einer normalen Prostataoperation entsprechende Untersuchung eine profunde Aussage erlaubt, war im Fall Nr. 2 eine Tumorsymptomatik, wenn nicht gar eine B-Symptomatik eingeschlossen, vorausgegangen.

Im Fall Nr. 1 hatte uns der Tumor überrascht, im Fall Nr. 2 war er bereits diagnostiziert, so daß ein nach damaligen Kenntnissen exaktes klinisches Staging durchgeführt wurde.

Anhand der Befunde der Blasenangiographie konnte das Überschreiten des Tumors über die Organgrenze hinaus festgestellt werden. Die weiterführende Lymphangiographie war negativ, wenn wir unterstellen, daß dieser Befund nicht zu den 10 % falsch-negativer Ergebnisse gehört, die von verschiedenen Autoren beschrieben werden (GOFFINET ET AL. 1975, WAJSMANN ET AL. 1975, JOHNSON ET AL. 1976, ROST ET AL. 1976 und

TURNER ET AL. 1976 (89, 269, 111, 208, 249)). Diese Autoren gaben eine Fehlerquote zwischen 6 und 20 % an. Demnach muß man von zwei Annahmen ausgehen. Entweder war es bereits zu einer Mikrometastasierung gekommen, wobei auch eine hämatogene Streuung zur Diskussion steht, oder wir sehen den Tumor a priori als eine Systemerkrankung mit potentiell disseminierter Ausbreitungsform an. Diese beiden Grundgedanken werden wir zu einem späteren Zeitpunkt nochmals aufgreifen. Eine verminderte Ausbreitungsdynamik in höherem Lebensalter kann nicht angenommen werden, wie die Ergebnisse von JONES ET AL. 1977 (116), ANDERSON ET AL. 1977 (8) und FISHER 1977 (72) bewiesen haben. Es bleibt daher nur der Schluß, daß die Organgrenze, im engsten Sinne, grundsätzlich für die Prognose ein wesentlicher Faktor zu sein scheint.

So entspricht die mediane Krankheitsdauer 11,3 Monate (KÜBOCK und RIEGLER 1965 (131) beziehungsweise 6 bis 12 Monate (SANDRITTER 1979, 212) beziehungsweise 10 bis 11 Monate (MEUSERS 1979, 162). Die gleichermaßen ungünstigen Erfolge bei der Behandlung des Retikulosarkoms alter Entität analog dem immunoblastischem Sarkom von hohem Malignitätsgrad nach unserer heutigen Auffassung lassen den Betrachter an der Wirksamkeit einer Behandlung zweifeln. Gleichzeitig geben wir zu bedenken, daß diese Angaben über verschiedene Jahrzehnte unter den unterschiedlichsten Behandlungsmethoden gleichermaßen ohne Veränderung geblieben sind. In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu wissen, wie lange die Patientin von MATTEA 1959 (159) überlebte, nachdem sie jede Behandlung abgelehnt hatte.

Außerdem muß die Unverhältnismäßigkeit der Therapieformen zur Diskussion gestellt werden. Aus den Literaturangaben können somit 3 Behandlungskollektive zusammengestellt werden:

1. die operierten Patienten mit Retikulosarkom der Harnblase,
2. die Gruppe der primär strahlenbehandelten Patienten,
3. die Gruppe kombiniert strahlen-chemotherapeutisch behandelter Patienten.

Generell kann man feststellen, daß im Grunde keine dieser Behandlungsformen eine zufriedenstellende Wirksamkeit im Sinne einer Heilung oder auch nur annähernd einer kompletten Remission besitzt.

Eine logische Erklärung für die ungünstige Prognose würde man in dem zellbiologischen Verhalten der immunoblastischen Tumorzellen zu suchen haben, die allerdings nicht alleine ausschlaggebend sein kann. Unserer Meinung nach kann darin nicht alleine die Begründung gesehen werden.

Auf der Suche nach weiteren Ursachen muß man zwei wichtige Faktoren berücksichtigen. Einmal dürfte es sich nach heutiger Auffassung um eine Systemerkrankung handeln (BRITTINGER ET AL. 1979, 131), wobei die Hypothese von FUKS, GLATSTEIN und KAPLAN 1975, MUSSHOFF und SCHMIDT-VOLLMER 1975, MUSSHOFF 1978 und MUSSHOFF und SLANINA 1976 (77, 172, 175, 174) aufgestellt wird, daß es sich um eine unizentrisch begrenzt örtlich nodale (intralymphatische) oder extranodale (extralymphatische) Tumorentstehung handelt. Demnach erfolgt die Ausbreitung sekundär vom Primärtumor aus intrakanikulär-intralymphatisch, invasiv-kontinuierlich oder hämatogen. Die Therapieschemata gehen von der Annahme aus, daß es bei den primär extranodalen Organmanifestationen zu einer Metastasierung in die regionalen Lymphknoten kommt (BONADONNA ET AL. 1976, MUSSHOFF und SCHMIDT-VOLLMER 1975 (28, 168)) entsprechend dem Verhalten der übrigen Krebsgeschwülste.

Zum anderen muß man sich die Frage immunologischer Mechanismen stellen, wie sie auch für die Entstehung selbst ernsthaft diskutiert werden FRIEMEL 1974, DUTZ 1979, BOLL ET AL. 1979 (75, 65, 26)).

BOLL 1979 (26) konnte nachweisen, daß es nach Antigen-Stimulation von Leukozyten bei Immunoblastom zu einer doppelt so hohen Blastentransformation der Lymphozyten gekommen war als beim Gesunden. Es steht damit außer Frage, daß es beim Immunoblastischen Sarkom zu einer verstärkten zellulären Immunantwort kommt, wobei die Frage der zellulären Immunität im Zusammenhang mit der Bindung der zellgebundenen Antigene an

die T-Lymphozyten und der humoralen Antigene an die B-Lymphozyten (KNOCHE 1979, 123) eine wesentliche Rolle spielt.

Es ist auch bekannt, daß normalerweise eine Tumorentstehung im Organismus durch das "immunological-surveilliance" (immunologisches Überwachungssystem) verhindert wird und es erst bei Versagen dieser Abwehr durch verschiedene Ursachen zur Tumorinduktion kommt (FRIEMEL, 1974, 75).

Eine dieser möglichen Ursachen kann das "immunologische Enhancement" sein, eine spezifische Immunsupression durch spezifische Antikörper, wobei letztlich der Mechanismus nicht ganz geklärt ist, sicher aber ein ursächliches Mitwirken homoraler Antikörper, speziell IgM und IgG, nachweisbar ist.

Auf der anderen Seite ist als Ursache der Lymphomentstehung eine Funktionsstörung des Immunsystems bereits bekannt und als Immunkörpergleichgewichtsstörung T-Mangel, B-Überschuß bei der Entstehung eines Immunoblastischen Lymphoms des Dünndarms beschrieben (DUTZ 1979, 65).

Betrachtet man den Krankheitsverlauf und die schlechten therapeutischen Ergebnisse unter den vorgenannten Gesichtspunkten, kann man eine Hypothese ableiten, die den Ergebnissen immunologischer Untersuchungen gerecht wird.

Wir unterstellen die Tumorinduktion in der Harnblase ähnlich dem von DUTZ 1979 (65) beschriebenen Mechanismus im Sinne einer lokalen Form der Immunkörpergleichgewichtsstörung, wie auch FRIEMEL 1974 (75) sie beschrieben hat. Weiter interpretieren wir BOLL 1979 (26) dahingehend, daß es zu einer vermehrten zellulären Immunantwort kommt und damit zu einer verstärkten Blastentransformation zu Immunblasten. Während das körpereigene "immunological surveillance" mit den Tumorzellmassen der loko-regionären Form nicht fertig wird, können aber die übrigen Immunoblasten im Organismus an der Proliferation gehindert werden, eine

Hypothese, die dem Begriff der Systemerkrankung gerecht würde.

Wir unterstellen weiterhin, daß nach radikaler Tumorentfernung des Primärtumors und der Strahlenbehandlung sowie der Chemotherapie es im Bereich des Strahlenfeldes in der Nähe des Primärtumors zu einer Reinduktion infolge Störung des Immunkörpergleichgewichtes kommen kann. Diese Hypothese würde durch die Ergebnisse von BITRAN ET AL. 1977 (21) erhärtet, der bei der Rappaport-Entität des histiocytic-lymphoma im Stadium II nach einiger Zeit Rezidive fast nur in Nähe des Primärtumors und im Strahlengebiet gesehen hat.

Die Frage der Dissemination kann mit dem "enhancement" erklärt werden, bei dem wir unterstellen möchten, daß die Therapie primärer Art, insbesondere aber möglicherweise die Chemotherapie, zur Bildung immunsuppressiver Antikörper geführt hat, für die das IgG verantwortlich ist(FRIEMEL 1974, 75).

In eine weitere hypothetische Betrachtung wäre ein Tumorspezifisches Antigen (TSTA) einzubeziehen, wie es bei anderen Tumorarten bereits bekannt ist (FRIEMEL 1974, 75). Kommt es unter der primären Behandlung des Tumors neben der Vernichtung der Tumorzellen auch zu einer Schwächung des Antigen und folglich zu einer geringeren Immunogenität, so kann die Immunantwort nicht ausreichen, um das Wachstum von Tumorzellen zu verhindern.

Es wird also Aufgabe der Zukunft sein, aufgrund weiterer Forschungen zellbiologische, insbesondere immunologische und auch kinetische Vorgänge der Immunoblasten in bezug auf eine Stimulation durch exogene Faktoren zu klären.

Wir glauben, daß dann erst geeignete therapeutische Konzepte erstellt und befriedigende Ergebnisse erzielt werden können, wenn nicht gar eine Heilung möglich sein wird.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Thematik ist das "Retikulosarkom" der Harnblase. 14 Literaturfälle und 4 statistisch erwähnte Fälle konnten aus dem Schrifttum zusammengetragen werden.

Fragestellung sind die komplexe Abhandlung der Entität mit Manifestation in der Harnblase aus der Literatur und zwei eigene Beobachtungen. Angestrebt wird die vergleichende Betrachtung von Epidemiologie, Pathologie, Klinik, Diagnostik, Therapie und Prognose zum aktuellen Stand der Erkenntnisse über diese Tumorart.

Diskordanz der Autoren über die Histiogenese wird ausführlich diskutiert. Alte Auffassung: Retothelsarkom als originärer histiozytärer Tumor. Neue Auffassung: B-Lymphozyten transformiertes Immunoblastisches Sarkom, Oberbegriff Non-Hodgkin Lymphom.

Heutige Klassifikation amerikanisch und europäisch nach zwei verschiedenen Beurteilungskriterien:

1. auf pathomorphologischer Basis nach RAPPAPORT 1966 (193) wissenschaftlich nicht korrekt wegen Übernahme alter histologischer Definition ins Lymphomkonzept. Jedoch klinisch gut reproduzierbar wegen Einteilung nach Zellart, Muster, Reifungs- und Malignitätsgrad;

2. auf morphologisch-funktioneller Basis als KIEL-KLASSIFIKATION 1973 und 1974 (82, 139). Wissenschaftlich fundiert durch Berücksichtigung von zellbiologischen, immunologischen, immunzytologischen und enzymzytochemischen Merkmalen.

Trotz gemeinsamer morphologischer Grundlage und gleichem Verständnis der Histogenese sind Überschneidungen einzelner Entitäten bekannt. Daher sind zum Teil statistisch nicht vergleichbare Ergebnisse im Schrifttum vorhanden.

Definition nach RAPPAPORT als "malignant lymphoma, histiocytic diffuse"

analog KIEL "immunoblastisches Lymphom (Sarkom)" und "centroblastisches Lymphom (Germinoblastom, -sarkom)" als zweite Entität.

Pathologisch, makroskopisch solide große, runde, submukös gelegene Tumoren mit teils erhaltenem Urothel. Mikroskopisch große polymorphzellige Masse, basophil mit großen runden bis ovalen, hellen Kernen und 1 bis 3 zentralen Nukleolen, reichlich granuliertem oder verdichtetem Kernchromatin und nichtphagozytierten Zytoplasmaeinschlüßen. Daneben werden nichtneoplastische Histiozyten, plasmoide und epitheloide Zellformen gesehen. Immunologisch Nachweis von sekretorischem, zytoplasmatischem und Mambran-IgM monoklonal (231, 233, 234, 235) und Komplementrezeptoren C3b und C4d-Fragment (236, 237). Immunhistochemischer Nachweis einer positiven Peroxydase-Reaktion (235, 244).

Epidemiologisch ist die Häufigkeit unter den Lymphomen bei 15,5 % (2, 140, 243, 235), die Manifestation in der Harnblase 0,07 bis 0,1 % (90, 192, 203, 125). Verhältnis der Geschlechtsverteilung Männer zu Frauen 0,8 : 1,0 (158). Der Krankheitsbeginn ist im 3. und die Altershäufigkeit zwischen dem 4. und 7. Dezennium (76, 126, 162). Die Ätiologie ist unbekannt, immunologische Induktion kann vermutet werden (65, 76, 93). Das Leitsympton ist die Hämaturie mit 77 %, comittierend signifikant 60 % Miktionsbeschwerden. Fraglich B-Symptomatik wurde gesehen.

Die Diagnostik wird entsprechend dem urologischen Prozedere bei den Harnblasentumoren und den Empfehlungen der UICC (251) unter Berücksichtigung moderner Methoden durchgeführt. Klinisches Staging erfolgt nach der ANN ARBOR KLASSIFIKATION (42, 205) in die Einteilung nach den Stadien I_E bis IV_E mit B-Symptomatik und modifiziert nach MUSSHOFF 1976 (174) in Untergruppen 1 und 2 zur Kennzeichnung horizontaler Tumorausbreitung.

Zur Therapie kommen drei mögliche Formen zur Anwendung, operative -, Strahlen- und Chemotherapie, daneben wird die Möglichkeit der Immuntherapie erwogen (93, 179, 180). Die Notwendigkeit der operativen Therapie wird kontrovers diskutiert (7, 179, 180), wird in begrenztem Umfang

nach strenger Indikation im Sinne der radikalen Tumorreduktion als notwendig erachtet (96). Die Strahlentherapie erfolgt mittels Megavoltthera-pie als Bewegungs- oder mehrfeldrige Stehfeldbestrahlung am Betatron-, Telekobaltgerät oder Elektronenbeschleuniger mit maximal 6000 bis 6500 rd. (76) Herdvernichtungsdosis, bei höherem Stage wird Systembestrahlung empfohlen (67). Die Therapieformen können primär kurativ, kombiniert definitiv oder adjuvant durchgeführt werden. Die Chemotherapie wird als aggressive Polychemotherapie, zum Beispiel mit dem BACOP-Regime (217), primär, kombiniert oder adjuvant empfohlen. Über den Nutzen der Immuntherapie können noch keine gesicherten Ergebnisse vorgelegt werden (36, 100, 156, 158, 157, 93).

Die Prognose ist nach wie vor schlecht; trotz moderner diagnostisch-therapeutischer Konzepte ist die mediane Krankheitsdauer 10 bis 11 Monate (131, 162, 212, 254).

In der Diskussion wird deutlich, daß die Literaturfälle, die eigenen Beobachtungen und vorgelegten Ergebnisse des Schrifttums zur Entität statistisch schwer vergleichbar sind. Einerseits wegen einer differenten Auffassung der Histogenese, andererseits wegen mangelnder einheitlicher und relevanter diagnostischer und therapeutischer Konzepte und der Kenntnis moderner Therapieformen und Methodik.

Drei offene Fragen werden schließlich zu den bisher erreichten, sehr schlechten Ergebnissen diskutiert:

1. Methode - unzureichende Therapieformen, -mittel oder ihre Anwendungstechnik,

2. Tumorzellbiologie - Ausbreitungsform, -dynamik und Proliferationsrate,

3. Immunologie - Störung der zellulären und humoralen Immunkompetenz, Autoimmunreaktionen, Stimulierung der B-Lymphozyten zur Blastentransformation (26, 27) durch tumorspezifische Antigene (TSTA) (75), mögliche Reinduktion des Tumors oder Aktivierung des gesamten Immunsystems durch erfolgte therapeutische Maßnahmen.

Als Folgerung bleibt die Empfehlung, durch zentrale Datenerfassung, Vereinheitlichung der Nomenklaturen zur besseren Vergleichbarkeit, interdisziplinäre Zusammenarbeit von Onkologen, hämatologisch orientierten Pathologen, beteiligten klinischen Fachdisziplinen, Radiologen und einer verstärkten Forschung auf dem Gebiet der Immunologie optimale Therapiekonzepte zu entwickeln und damit bessere Ergebnisse zu erreichen.

F. SCHRIFTTUM

1. Abdel-Kader, N.: Zur Klinik, Diagnostik und Therapie von Harnblasentumoren. Inaug. Diss. Universität Bonn (1974)

2. Adolphs, H. D., Lindenfelser, R., Steffens, I., Rübben, H.: Immunoblastisches Sarkom mit klinischer Erstmanifestation am Hoden. Urologia internationalis Publishers S. Karger, Basel (1977), 32, 8 - 17

3. Ahlström, C. G.: Zitat Rössle 1939, Virchow's Archiv (1938), 301

4. Alth, G.: Strahlenbehandlung Maligner Lymphome. In: Krebsbehandlung als interdisziplinäre Aufgabe. Hrsg. K. H. Kärcher, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1975), 183 ff.

5. Alvisi, B.: Reticulo-istiocito-sarcoma della vescica. Arch. Ital. di Urol. (1961/62)

6. Ammon, J., Karstens, J.-H., Rathert, P.: Malignome des Harnableitenden Systems. In: Urologische Onkologie. Hrsg. Ammon, Karstens, Rathert, Kap. 5, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979), 90

7. Ammon, J., Karstens, J.-H., Rathert, P.: Sekundäre retroperitoneale Tumoren. In: Urologische Onkologie. Hrsg. Ammon, Karstens, Rathert, Kap. 9, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979), 215

8. Anderson, T., Bender, R., Fischer, R. I., De Vita, V. T., Chabner, B. A., Berard, C. W., Norton, I., Young, R. C.: Combination Chemotherapy in Non-Hodgkin's Lymphome: results of long term follow up. Cancer Treat. Rep. 61 (1977), 1057 - 1066

9. Apitz, K.: Zitat Rössle 1939, Virchow's Archiv 304 (1937), 12

10. Aquilina, J. R., Bugada, T. J.: Primary malignant Lymphoma of the bladder, Case report. J. Urol. 112 (July 1974), 64-65

11. Aschoff, I.: Das retikulo-endotheliale System. Springer-Verlag Berlin (1925)

12. Bagley, C. M., De Vita, V. T., Berard, C. W.: Advanced Lymphosarcoma. Intensive cyclical combination chemotherapy with Cyclophosphamide Vincristine and Prednisone. Ann. Intern. Med. 72 (1972), 227

13. Baldwin: 1977 zitiert bei Hermanek und Gall (1979)

14. Bardenheuer, B.: Der extraperitoneale Exploration Stuttgart Enke (1887), zitiert bei Ammon et al. (1979)

15. Battke, H.: Retroperitoneale Fibrose und Retothelsarkom der Harnblase. Urol. Intern. 20 (1965), 29

16. Berard, C. W., Dorfman, R. F.: Histopathology of malignant lymphomas. Clin. Hemat. 3 (1974), 39

17. Bhansali, S. K., Cameron, K. M.: Primary malignant lymphoma of the bladder. Brit. I. Urol. 32 (1960), 440

18. Bianco, C. R., Patrick, K. J., Nussenzweig: A population of lymphocyte bearing a membrane receptor for antigen-antibody etc., J. exp. Med. (1970), 132 Zitat Stein, H. (1976)

19. Billroth, T.: Exstirpation eines Harnblasenmyons nach vorausgehendem hohen und tiefen Blasenschnitt (C. Gussenbauer), Arch. Klin. Chir. 18 (1875), 411

20. Birkeland, S. A., Kemp, E.: Malignant tumors following immunosuppression in renal transplantation. Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc. 10 (1973), 429

21. Bitran, J. D., Kienzi, J., et al.: Survival of patients with localised histiocytic lymphoma. Cancer 39 (1977), 342-346

22. Blackard, C. E. M.D.: Diagnosis of bladder tumors. In: Benign end malignant tumors of the urinary bladder. Ed. Emile Maltry, Hans Huber Publishers Bern, Stuttgart, Vienna (1971), 57 ff.

23. Böcker, R., Huth, F., Jünemann, A.: Eine neue Methode zur Darstellung der regionalen Lymphknoten der Blase. DMW 101 (1976), 1030 Zitat Ammon et al. (1979)

24. Boeminghaus, H.: Blasentumoren. In: Urologie I, 4. erw. Aufl. (1971), 601

25. Bojsen, E., Nilsson, J.: Angiography in the diagnosis of tumors of the urinary bladder. Acta radiol. 57 (1962), 241 - 256

26. Boll, I., Koeppen, K.-M.: Beurteilung der zellulären Immunität maligner Lymphome durch morphologische Auswertung von Antigen-stimulierten Blutkulturen. In: Lymphknotentumoren. Hrsg. A. Stacher, P. Höcker U & S München, Wien, Baltimore (1979), 127

27. Boll, I.: Bewegungsstudien an nicht stimulierten und stimulierten Lymphozyten sowie Retothelsarkomzellen. In: Verhandlungsbericht der 2. Arbeitstagung über Leukozytenkulturen. Hrsg. C. Brittinger, H. J. Roggenbach, F. K. Schattauer-Verlag, Stuttgart-New York (1971), 19 zitiert bei Boll (1979)

28. Bonadonna, G., Lattuada, E., Banfi, A.: Recent trends in the treatment of Non-Hodgkin's lymphomas. Europ. J. Canc. 12 (1977), 661 - 673

29. Borski, A.: Lymphosarcoma of the bladder. J. Urol. 48 No. 4 (1960), 551

30. Boucher, B. J., Wright, J. T.: Steatorrhoea and jejunal reticulum cell sarcoma occurring in a patient on long-term colchicine therapy for gout. Postgrad. med. J. 49 (1973), 106 - 107

. Brittinger, G., Bartels, H., Burger, A., Dühmke, E.,et al.: Grundlagen und bisherige Ergebnisse der prospektiven Studie der Kieler Lymphomgruppe. In: Lymphknotentumoren. Hrsg. K. Stacher, P. Höcker U & S München, Wien, Baltimore (1979), 193

32. Brosig, W.: Blasentumoren. In: Klinische Urologie. Hrsg. C. E. Alken, W. Staehler - Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1973), 337

33. Brunner, K. W., Maurice, P., Sonntag, R. W.: Zur Therapie des Lymphogranuloms. Schweiz. Med. Wschr. 102 (1972), 1546
Zitat Obrecht (1979)

34. Brunner, K. W., Nagel, G. A.: Internistische Krebstherapie. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1975)

35. Byrne, G. E.: Rappaport Klassifikation of Non-Hodgkin lymphoma: Histologic feature and clinical significance. Cancer Treat. Rep. 61 (1977), 935 - 944

36. Cabanillas, F., Rodriguez, V., Hersh, E. M., Mavligit, G., Body, G. P., Middleman, E. I.: Chemoimmunotherapy of advanced Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with CHOP-BLEO + levamisole. Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol. (1977), 328
Zitat Obrecht (1979)

37. Cadman, E., Farber, I., Berd, D., Bertino, J.: Combination chemotherapy for diffuse histiocytic lymphomy that includes antimetabolites. Cancer Treat. Rep. 61 (1977), 1109

38. Callendar, G. R.: Tumor and tumor-like condition of the lymphocyte, the myelocyte etc.. Am. J. Pathol. 10 (1934), 443

39. Camera, A.: I tumori mesenchimali della vescica. consid. etc.. Arch. Ital. Anat. Path. 25 (1955), 139 - 150

40. Capuro, P. U., Eidridge, J. E.: Solvent exposure and cancer. The Lancet (April 29, 1978)

41. Carbone, P. P., Spurr, C., Schneiderman, U., et al.: Management of patients with malignant lymphomas, a comparative study with cyclophosphamide and vinca alkaloides. Cancer Res. 28 (1968), 811
Zitat Bagley (1972)

42. Carbone, P. P., Kaplan, H. S., Musshoff, K., Smithers, J. W., Tubiana, M.: Report of the Hodgkin's disease - staging classification committee conference on staging in Hodgkin's disease, ANN ARBOR, April 26 - 28, 1971, Cancer Res. 31 (1971), 1860 - 1861

43. Carter, S. K.: Adriamycin - a review. J. Nat. Cancer Inst. 55 (1975), 265

44. Chiari, H.: Zitat bei Kreutzmann, zitiert Nagel, (1962) Medizinisches Jahrbuch (1881)

45. Cobb, C. E., Anderson, E. E.: Superimposition Cystography in the Diagnosis of infiltrating tumors of the bladder. J. Urol. 94 (1965), 569 - 572 - Zitat Blackard (1975)

46. Colby, F. H.: Essential Urology Williams & Wilkins comp. Baltimore(1956), 395 Zitat Nagel (1962)

47. Cooper, E. H.: Immunology of bladder tumors. In: The Biological and Clinical Management of the Bladder Cancer. Ed. by E. H. Cooper, Blackwell Scientific Publications (1975)

48. Cordonnier, J. J.: Cystectomy for carcinoma of the bladder. J. Urol. (Baltimore) (2) (1968), 172 - 173 Zitat Brosig (1973)

49. Corrado, F., Stangoni, E.: Linforeticulosarcoma della vescica. Arch. Ital. Urol. 34 (1961), 124 - 140

50. Couvelaire: Brosig (1973) zitiert Staehler

51. Cramer, W., Schütz, W.: Verlaufsbeobachtungen nach radikaler Cystektomie und Bildung einer kurzen, refluxlosen Rektumblase bei Carcinomerkrankungen der Blase. Urologe 5 (1966), 54 ff.

52. Mc Crea, E., Post, E. S.: Sarcoma of the bladder. Urol. Survey Baltimore 5 (1955), 307 - 356

53. Cummings, K. B., Taylor, W. J., Correa jr., R. J., Gibbons, R. D., Mason, J.: Observations on definitive cobalt 60 radiation for cure of bladder carcinoma. 15 year-follow-up. J. Urol. 113 (1975), 158 zitiert bei Ammon et al. (1979)

54. Cuttner, J., et al.: Immunotherapy of cancer. Presentation of trials in man. Ed. W. D. Terry, D. Windhorst, Raven Press New York (1978), 405 zitiert bei Havemann (1979)

55. Dameshek, W.: Immunoblasts and Immunocytes - an attempt at a functional nomenclature. Blood 21 (1963), 243

56. De Gaetani, G.: Per una piu chiara classificatione dei tumori mesenchimali. Arch. Ital. Anat. Inst. Path. 22 (1949), 391

57. Delaini, G.: Considerationi su un rarissimo tumore mesenchimal della vescica: l'angioreticolosarcoma. Arch. Ital. Urol. (1954)

58. Diehl, V., Schaadt, M., Hellriegel, K. P., Fronatsch, C., Gudat, F., Hagedorn, Ch., Kirchner, H.: Lymphozytenkulturen in vitro. Modelle der Lymphoblastengenese In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker U & S München-Wien-Baltimore (1979), 124

59. Dorfman, R. F.: The Non-Hodgkin's lymphomas. In: Rebuck, J. W., Berard, C. W., Abell, M. R.: The reticuloendothelial system. Williams & Wilkins comp., Baltimore (1975), zitiert Obrecht

60. Dorfman, R. F.: Classification of Non-Hodgkin's lymphomas. Lancet 1(1974), 1295 zitiert Obrecht (1979)

61. Downey und Weidenreich: (1912), zitiert bei Rössle (1939)

62. Dühmke, E.: Radiotherapie des Morbus Hodgkin. In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker U & S München-Wien-Baltimore (1979), 148

63. Dupont, F., Misrachi, V.: Reticulo-lympho sarcome de la vessle. Presse Med. 59 (1931), 937

64. Durant, J. R., Loeb, V., Dorfman, R.: 1,3 bis (2 chloroethyl) -1- nitroscurea (BCNU), cyclo- phosphamide, vincristine, and prednisone (BCOP). A new thera- peutic regimen for diffuse histio- cytic lymphoma. Cancer 36 (1975), 1936 - 1944

[illegible]. Dutz, W.: Gastroentestinale Lymphome - Typische Verbreitung und mögliche Pathogenese. In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 9

66. Ehrlich und Gerber: (1935), zitiert bei Rössle (1939)

67. Elgeti, A., Lehners, G.: Die Bestrahlung der Blasentumoren. Strahlentherapie 112 (1960), 508, zitiert bei Abdel-Kader (1974)

68. Engel, G., Reichmann, J., Bildernagel: Eigenartige Tumorbildung aus lymphatischem Gewebe in der Harn- blase. ZBL. CHIRURGIE 86 (1961), 2607

Ezdinli, E. Z., Stutzmann, I., Aungst, C. W., et al.: Corticosteroid therapy for lymphomas and chronic lymphocytic leukemia. Cancer 23 (1968), 900 - 909 zitiert bei Bagley (1972)

70 Fernandez, M.: Un caso di reticolosarcoma della vescica. Arch. Ital. Urol. 22 (1955), 47

71. Fischer, R., Georgi, A, Hübner, K.: Vergleichende Beurteilung von Non-Hodgkin Lymphomen (Kiel- Klassifikation) durch verschiedene Untersucher. In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 62

[illegible] Fisher, R. J., De Vita, V. T., Johnson, B. Simon, R., Young, R. C.: Prognostic factors for advanced diffuse histiocytic lymphoma following treat- ment with combination chemotherapy. Amer. J. Med. 63 (1977, 177 zitiert Meusers (1979)

73. Fleischmann, E. W., Prigogina, E. L.: Karyotype pecuiities of malignant lymphomas. Hum. Genet. 35 (1977), 269 zitiert bei Hellriegel (1979)

74. Flemming: zitiert bei Rössle (1939)

75. Friemel, H., Brock, J.: Tumorimmunologie Chemie-Physik-Verlag Akademieverlag Berlin (1974), 131

76. Fritsch, F., Kuttig, H.: Maligne Lymphome und Retikulo-endotheliosen. In: Standardisierte Krebsbehandlung. Hrsg. G. Ott, H. Kuttig, P. Drings (1976), 230 Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York

77. Fuks, A., Glatstein, H. S.: Patterns of presentation and relapse with Non-Hodgkin's Lymphomata. Brit. J. Cancer 31, Suppl. II (1975), 286 - 297 zitiert bei Brittinger et al. (1979)

78. Fukuhara, S., Uchino, H., Shirakawa, S.: Spezific marker chromosome 14q in malignant lymphomas. NATURE 259 (1976), 210 zitiert bei Hellriegel (1979)

79. Gall, E. A., Mallory, T. B.: Malignant Lymphoma: A Clinico-pathologic survey of 618 cases. Amer. J. Path. 18 (1942), 381

80. Gall, E. A., Morrison, H. R., Scott, T. A.: The folicular type of malignant Lymphoma: A survey of 63 cases. Ann. Intern. Med. 14 (1941), 2073

81. Gamble, J. F., Luce, J. K., et al.: Combination COP chemotherapy of malignant lymphoma in adults. Amer. Soc. Clin.Oncol. (Abstract) (1967)

82. Gerard-Marchant, R., Hamlin, I., Lennert, K., Rilke, F.: Stansfeld, A. G., van Unnik, J. A.: Classification of Non-Hodgkin lymphomas. Lancet II (1974), 406

83. Gerard-Marchant, R.: Conceptions nosologiques actuelles de lymphomes malins non hodgkiniens. ANs. Anat. Path. 19 (1974), 149

84. Ghon und Roman Frankf.Z.Path. 14 (1916) zitiert bei Rössle (1939)

85. Gibertini, G., Ferrari, P.: Istiocitosarcoma della vescica (Histiocytosarcoma of the bladder) Arch. Ital. Urol. 37 (1964), 128 - 144

86. Gil-Vernet (1962), zitiert von Brosig (1973)

87. Glatstein, E., Portlock, C., Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.: Combined modality treatment in the malignant lymphomas. Hrsg. S. E. Salmon, Jones, S. E. Elvesier / North-Holland Biomedical Press Amsterdam (1977), 545 - 548

88. Glatstein, E., Fuchs, E., Goffinet, D. R., Kaplan, H. S.: Non- Hodgkin lymphoma of Stage III extent.Is total irradiation appropriate treatment. Cancer 37 (1976), 2806 - 2812

89. Goffinet, D. R., Schneider, M. J., Glatstein, E. J., Ludwig, H., Ray, G. R., Dunnick, N. R., Bagshaw, M. A.: Bladder cancer: results of radiation therapy in 384 patients. Radiology 117 (1975), 149

90. Gorski, J.: Ein Beitrag zur Früherfassung der Harnblasentumoren Z. Ärztl. Fortbild. (Jena) 21 (1966, 1103 - 1106

91. Gregl, A., Kienle, J., Eydt, M.: Second and third Look lymphography. Radiology 95 (1970), Apr. 149 - 156

92. Quettner, J., Horn, M., Jungstand, W.: Zur Onkogenität N-7-Hydroxylierter Purin-Derivate; 7-Hydroxytheophyllin. Arzneim.Forschung 21 (3) (März 1971), 356 - 358

93. Havemann, K.: Bisherige Ergebnisse der Immuntherapie bei malignen Lymphomen. In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 176

94. Hellriegel, K. P., Diehl, V., Schaadt, M.: Zytogenetische Befunde bei malignen Lymphomen. In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 20

95. Herbut, P. A.: Urological Pathology. Philadelphia, Lea-Felbinger (1952), Vol. 1

96. Hermanek, P., Gall, F. P.: Therapie der Geschwülste. 33

97. Hermanek, P., Gall, F. P.: Histomorphologie und Tumorausbreitung. In: Grundlagen der Klinischen Onkologie - Hrsg. P. Hermanek Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden, Köln, New York (1979), 79

98. Herman, T. S., Jones, S. E.: Systematic re-staging in the management of Non-Hodgkin's lymphomas. Cancer treatm. Rep. 61 (1977), 1009

99. Hersh, E. M., et al.: Zitiert bei Hermanek und Gall, zitiert bei Havemann (1979), 575

100. Hoerni, B., et al.: Cancer Immunol. Immunotherap. 3/57 (1977) zitiert bei Havemann (1979)

101. Hoffmann-Fezer, G., Rodt, H., Pielstricker, K., Huhn, D., Thierfelder, S.: Immunhistochemische Lokalisation von Oberflächenmarkern an Kryoschnitten von Lymphomen. In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 123

102. Holland, J. F., Scharlau, C., Gilan, S., Krant, M. J., Olson, K. B., Horton, J., et al.: Vincristine treatment of advanced cancer. CANCER Res.33 (1973), 1258 - 1264

103. Hoogstraten, B., Owens, A. H., Olsen, K. B., Leone, L. W., et al.: Combination chemotherapy in lymphosarcoma and reticulum cell sarcoma. BLOOD 33 (1969), 370

104. Hopf, M. A., Fuchs, W. A.: Die Lymphographie, Cavographie und Urographie als Kombinationsuntersuchung. RADIOLOGE 10 (7) (Juli 1970), 280 - 288

105. Hradec, E.: Die Bedeutung der Blasenersatzbildung für die Therapie des Blasencarcinoms. UROLOGE 5 (1966), 56

106. Hückel, R.: Gewächse der Harnblase. In: Handbuch der speziellen Pathoanatomie und Histologie. Hrsg. H. Chiari, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1934), 600 - 602

107. Hünig, R., Müller, W., Nagel, G. A.: Kombination der internistischen Tumortherapie mit der chirurgischen und Strahlentherapie. In: Internistische Krebstherapie Hrsg. K. W. Brunner, G. A. Nagel, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1975), 95

108. INTERNATIONAL REGISTRY OF IMMUNOTHERAPY Zitiert bei Havemann (1979)

109. Jacobs, E. M., Peters, F. C., Luce, T. K., Zippman, C., Wood, P. A. Mechlorethamine-HCL and cyclophosphamide in the treatment of hodgkin's disease and the lymphomas. J. Amer. med. Ass. 203 (1968), 104 zitiert bei De Vita (1971)

110. Jacobs, A., Symington, T.: Primary lymphosarcoma of the urinary bladder. Brit. J. Urol. 23 (1953), 119

111. Janson, R.: Strahleninstitut der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn

112. Johnson, D. E., Rühl, M., Johnson, S. K., Glover, M.: Splitting course. Radiotherapy of hodgkin's disease. CANCER 37 (1976), 1713 - 1717 zitiert bei Musshoff (1979)

113. Johnson, D. E.: Management of generalized malignant lymphomata with systemic radiotherapy. Brit. J. Cancer 31 Suppl. II (1975), 450 - 455 zitiert bei Musshoff (1979)

114. Johnson, D. E., Kaesler, K. E., Kaminski, S., Jing, B. S., Wallace, S.: Lymphangiography as an aid in staging bladder carcinoma. South Med. J. 69 (1976), 28 zitiert bei Ammon et al. (1979)

115. Jones, S. E., Butler, J. J., Byrne, G. E., Coltman, C. A., Moon, F. E.: Histopathologic review of lymphoma cases from the South West Oncology Group. CANCER 39 (1977), 1071 - 1076 zitiert bei Fischer (1979)

116. Jones, S. E., Fuks, Z., Bull, M., Kadin, M. E., et al.: Non-Hodgkin's lymphomas. IV. clinicopathologic correlation in 405 cases. CANCER 31 (1973), 806

117. Jones, S. E., Salmon, S. E.: Adjuvant immunotherapy with BCG in lymphoma. In: Adjuvant therapy of cancer. Hrsg. S. Salmon, S. E. Jones. North Holland Publishers Comp. Amsterdam (1977), 549 zitiert bei Meusers (1979) zitiert bei Obrecht (1979)

118. Juh'Asz, J., Bal, O., Szende, B.: Über die geschwulsterzeugende Wirkung des Hydrazins. 2. Krebsforsch. 70 (2), 150 - 156 (1967)

119. Kärcher, K. H.: Lehrbuch: Krebsbehandlung als Interdisziplinäre Aufgabe. Hrsg. K. H. Kärcher, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1975)

120. Kaiserling, E., Lennert, K.: Die interdigitierende Retikulumzelle im menschlichen Lymphknoten. Virch. Arch. B. all. Path. 16 (1974), 51 ff.

121. Kèlami, A. H., Kirstaedter, J.: Z. Urol.62, 519 (1969), Zitat Vahlensieck (1971) Therapie

122. KIELER LYMPHOM-GRUPPE Brittinger, G., Bartels, H., Bremer, K., Dühmke, E., Gunzer, U., König, E., Stein, H.: Klinik der malignen Non-Hodgkin's-lymphome entsprechend der Kiel-Klassifikation: centrocytisch usw... In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien. Hrsg. Löffler, H. Hämatologie und Bluttransfusion, Lehmann Verlag Bd. 18 (1968), 211 - 223

123. Kinlen, I. J.: Immunosuppression and malignancy study, University of Oxford Radcliffe Infirmery (1970) In: IARC Scientific Publications No. 26 Lyon (1978)

124. Knoche, H.: Blut und Blutbildung, 162 Lymphatische Organe, 200 In: Lehrbuch der Histologie Hrsg. H. Knoche, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1979)

125. König, E., Schmalhorst, U., Bartell, H., et al.: Klinik und Prognose des centrocytischen Lymphomas. In: LK-Tumoren S. 207,Stacher (1979)

126. Kollias, G., Boecker, R.: Das Sarkom der Harnblase. Münch. Med. Wschr. 115 (1973), Nov., 2040 - 41

127. Koss, L. G.: Tumors of the urinary bladder. In: Atlas of tumor pathology second series - Fascicle 11 AFIP (1975)

128. Koss, L.G.: Diagnostic cytology and its histopathological bases. In: WHO Urinary cytlogy 2nd edn. Lippincott Philadelphia (1968)

129. Koss, L. G.: Cytology in the diagnosis of bladder cancer. In: The Biology and Clinical Management of bladder cancer. Edt.: by E.H. Cooper, R.E. Williams. Blackwell Scientific Publications. Oxford-London-Edinburg (1975), 111

130. Krüger, G.: Int. Untersuchung zur Wertigkeit verschiedener Klassifikationsschemata für die Non-Hodgkin-Lymphome. Blut 36 (1978), 117 - 121

131. Kühböck, J.: Zytostatische Therapie der malignen Lymphome. In: Krebsbehandlung als interdisziplinäre Aufgabe. Hrsg. K. H. Kärcher, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1975), 199 - 215

132. Kühböck, J., Riegler, E.: Klinische Aspekte zur Problematik der Retikulosen. Wien.Z. Inn. Med. 46 (1965) 473
zitiert bei Kühböck (1975)

133. Kurth, K. H., Altwein, J. E.: Tumoren. In: Urologie. Hrsg.: J. E. Altwein. Enke Reihe zur AOIÄJ (1979), 234

134. Lattuada, A., Bonadonna, G., Milani, F., Banfi, A., Velagussa, p., De Lena, M., Monfardini, S.: Adjuvant chemotherapy with CVP after radiotherapy (RT) in stage I - II Non-Hodgkin Lymphomas. In: Adjuvant therapy of cancer. North Holland Publishers cop. Amsterd. (1977)
zitiert bei Obrecht (1979)

135. Lennert, K., Leder, L., Löffler, h.: Fermenthistochemische Untersuchungen des Lymphknotens. Virch. Arch. 328 (1965), 285 - 304, V. Mitteilung.

136. Lennert, K., Löffler, H., Grabner, F.: Fermenthistochemische Untersuchungen des Lymphknotens. Virch. Arch. path. Anat. 335 (1962), 491 - 512

137. Lennert, K., Niedorf, H.: Nachweis von desmosal verknüpften Retikulumzellen .....
Virch. Arch. Abt. B. 4 (1969), 148

138. Lennert, K.: Follikular lymphoma.A tumor of the germinal center. GANN Monog Cancer Res. 15 (1973), 217

139. Lennert, K., et. al.: Cytological and functional criteria for the classification of malignant lymphomata. Symposion on Non-Hodgkin Lymphomata. London (1973) Brit.J. Cancer 31 (1975), 29

140. Lennert, K.: Mohri, N., Stein, H., et al.,: The histopathology of malignant lymphomas. Brit. J. Haematol. Suppl. 31 (1975) 193

141. Lennert, K. Klassifikation und Morphologie der Non-Hodgkin Lymphome. In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien Hrsg. H. Löffler. Hämatologie und Bluttransfusion, 18 (1976) 145 - 166 Lehmann Verlag, München

142. Levant, B., Rosenfield, R. E.: Lymphosarcoma of the Bladder. Urol. and Cutan. Rev. 51 (1947) 609

143. Le Vine, M., Schwartz, S., Allen, A., Narciso, F.: Lymphosarcoma and periureteral fibrosis Urol. intern. 20 (1965) 90

144. Lewitt, s. H., et al.,: Extended field radiotherapy in Non-Hodgkin Lymphoma. Radiology 118 (1976) zitiert bei Musshoff (1979)

145. Löffler, H.: Die differentialdiagnostische Bedeutung der sauren Phosphatase bei Non-Hodgkin Lymphomen. In: Lymphknotentumoren, Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979) 71

146. Luce, J. K., Gamble, J. F., Wilson, H. E., Monto, R. W., Isaacs, B. L., et al.,: Combined Cyclophosphamide, Vincristine and Prednisone Therapy of malignant Lymphoma. Cancer (Philad.) 28 (1971) 306

147. Ludvic, W., Zaunbauer, W.: Die Bedeutung der Lymphographie für die chirurgischen Disziplinen. Fortschr. Röntgenstr. 105 (1966) 614 zitiert bei Ammon et al. (1979)

148. Ludvik, W., Hohenfellner, R.: Die Lymphographie bei Blasencarcinom. Urologe (A) 4 (1965), 77 zitiert bei Ammon et al. (1979)

149. Ludvik, W., Zaunbauer, W.: Die Urologisch-Chirurgische Therapie des Harnblasenkarzinoms. Wien. Klin. Wochenschr. 83 (1971), 524

150. Ludvik, W., Jentzsch, K.: Die malignen Tumoren der Harnableitenden Wege (Niere, Blase, Urethra). In: Krebstherapie als interdisziplinäre Aufgabe. Hrsg. K. H. Kärcher, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1975), 675 ff.

151. Lukes, J. R.: Malignant lymphoma, histological considerations. In: Current Concepts in the Management of Leukemia and Lymphoma Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1971)

152. Lukes, J. R., Collins, R. D.: Immunological characterization of human malignant lymphomas. Cancer (Philad.) 34 (1974), 1488

153. Maloney, F. E.; Lymphosarcoma of the bladder. Brit. J. Surg. 35 (1947), 91

154. Mark, J. : Histiocytic lymphomas with the marker chromosome 14q+. Heriditas 81 (1975) 289, zitiert bei Hellriegel (1979)

155. Mathé, G., Rappaport, H., O`Connor, G. T., Toroni, H.: Classification histologique et cytologique des maladies néoplastiques des tissus hémopoetiques et lymphoides. Org.mond. de la sante´ (1976)

Histological and cytological typing of neoplastic diseases of hemopoetic and lymphoid tissues. WHO (1976)

156. Mathé, G.: L`immunotherapie des cancers humains leucémies, hématosarcomes et tumeurs solides. Nouv. Presse med. 4 (1975) 1333, zitiert bei Obrecht 1979 (2)

157. Mathé, G., Amiel, J. L., Schwarzenberg, I., Hayat, L., Pouillart, M., Schneider, M., Cattan, A., et al.,: Immunotherapie active des leucémies aigues et des lymphosarcomes leucémiques. Nouv. Presse med. 4 (1975) 1337, zitiert bei Obrecht (1979) 2

158. Mathé, G., Schwarzenberg, L., Amiel, J. L., Pouillart, P., Hayat, M., Cattan, A., Schneider, M.: Dix ans d'immunotherapie des leucémies et des cancers. Ann. Med. interne 126 (1975), 107, zitiert bei Obrecht (1979)(2)

159. Mattea, E.: Considerazione istogenetiche e cliniche su di un caso di reticulo-sarcoma della vescica. Urologia 26 (1959), 249

160. Mayor, G.: Zur Diagnose und Therapie des Blasenkrebses. Der Urologe 2 (1966), 5

161. MC Kelvey, E. M., Moon, T.E.: Curability of Non-Hodgkin-Lymphomas. Cancer treatm. Rep. 61 (1977), 1185

162. Meusers, P., Bremer, K., Bartels, H., Brunswicker, F., et al.: Klinik und Prognose des Immunoblastischen Lymphoms. In: Lymphknotentumoren. Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien- Baltimore (1979), 224

163. Miller, A., Mitchell, J. P., Brown, N. J.: The Bristol bladder tumour registry. Brit. J. Urol. Suppl. 41 (1969), 9 zitiert bei Williams in Cooper (1975)

164. Miller, L. S.: Bladder cancer, superiority of preoperative irradiation and cystectomy in clinical stages B 2 and C. Cancer 39 (1977), 973, zitiert bei Ammon et al. (1979)

165. Miller, L. S., Johnson, D.,E.: Megavoltage irradiation for bladder cancer; alone, postoperative or preoperative? Seventh National Cancer Congress Proceedings Philadelphia: Lippincott (1977) zitiert bei Ammon et al. (1979)

166. Mitus, W., Mednicoff, J. B., et al.: Neoplastic lymphoid reticulum cells in the peripheral blood. A histochemical study. Blood 17 (1961), 206

167. Moayeri, H., Sokal, J. E.: BCG immunotherapy in active disseminated malignant lymphoma: inferiority of an intensive vaccination schedule. Proc. Amer. Soc. clin. Oncol. (1977) 227, zitiert bei Obrecht (1979) (2)

168. Mostofi, F. K., Sobin, L. H., Torlini, H.: Histological typing of urinary bladder tumours. WHO Geneva (1973)

169. Mostofi, F. K.: Pathology of malignant tumours of urinary bladder. In : The Biology and clinical Management of bladder Cancer. Edts. E. H. Cooper, R. E. Williams Blackwell Scientific Publications (1975)

170. Munves, Ch,: Zur Statistik und Kasuistik der Blasensarkome. Z.Urol. 4 (1910), 837

171. Musshoff, K.: Die Strahlentherapie der Non-Hodgkin Lymphome, Indikation und Probleme. In: Lymphknotentumoren. Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 157.

172. Musshoff, H., Schmidt-Vollmer, H.: Prognostic significance of primary site after radiotherapy in Non-Hodgkin Lymphomata. Brit. J. Cancer 31 Suppl. II (1975), 425, zitiert bei Brittinger (1979

173. Musshoff, K.: Die Strahlenbehandlung der Non-Hodgkin Lymphome. In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien. Hrsg. H. Löffler. Lehmann Verlag München Bd. 18 (1976), 315 - 325.

174. Musshoff, K. Slanina, J.: Maligne Systemerkrankungen. In: Strahlentherapie, Radiologische Onkologie. Hrsg. E. Scherer, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1976), 705 - 788

175. Musshoff, K.: Die Strahlenbehandlung der Non-Hodgkin Lymphome. In: Maligne Lymphome und monoklonale Gammopathien. Hrsg. H. Löffler. Hämatologie und Bluttransfusion. Lehmann Verlag München Bd. 18 (1976), 315 - 328

176. Nagel, R.: Sarkom der Harnblase. Urol. Intern. 20, 41 (1965) , 1962

177. Oberling, Ch.: Les reticulosarcomes et le reticulo-endotelo sarcome de la moelle osseuse. Bull. Ass. Franc. Etude Cancer 17 (1928), 259.

178. Oberling, Ch., Guerin, M.: Le Sang T 8 No. 8 (1934), 892 zitiert bei Rössle (1939)

179. Obrecht, J. P.: Neuere Trends der zytostatischen Therapie maligner Lymphome. In: Lymphknotentumoren. Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 171

180. Obrecht, J. P.: Non-Hodgkin Lymphome. In: Der informierte Arzt 8 (1979), 34

181. De Olivera, G.: Virch. Arch. 298 (1936), 464 zitiert bei Rössle (1939)

182. Oliverio, V. T., Zubrod, C. G.: Clinical pharmacology of the effective antitumor drug. Ann. Rev. Pharmacol. 5 (1965), 355 zitiert bei De Vita (1971)

183. Osswald, H.: Grundlagen der antineoplastischen Chemotherapie. In: Standardisierte Krebsbehandlung. Hrsg. G. Ott, H. Kuttig, P. Drings, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1975), 513

184. O'Toole, C., Stejkal, V., Perlman, Karlsson, M.: Lymphoid cells mediating tumor spezific cytotoxity to carcinoma of the uinary bladder. J. Exp. Med. 139 (1934), 457, zitiert bei Koss (1975)

185. Ott, G.: Allgemeine Richtlinien der Krebschirurgie. In: Standardisierte Krebsbehandlung, Hrsg. G. Ott, H. Kuttig, P. Drings, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1974)

186. Ott, G., Kuttig, H., Drings, P.: Standardisierte Krebsbehandlung. Hrsg. G. Ott, H. Kuttig, P. Drings, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1974)

187. Piersol, G. A.: Normal Histology (1904), 119 in Kreutzmann, zitiert von Nagel (1961)

188. Piringer, A.: Kiel Klassifikation der Non-Hodgkin Lymphome. In: Lymphknotentumor, Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 32

189. Poules, R. L., et al.: Edt. W. D. Terry, D. Windhorst Raven Press New York (1978), 315 zitiert bei Havemann (1979)

190. Raff, M. C.: T- and B-lymphocytes, an immune response. NATURE 242 (1973), 19 zitiert bei Stein (1976)

191. Raposa, T., Sreter, L., Graf, F.: Zytologische Untersuchungen der in vivo DNS - Schädigung bei Kranken mit NHL, die unter zytostatischer Therapie standen. In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 97

192. Rappaport, H., Winter, W. J., Hicks, E. B.: Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphomas based on a survey of 253 cases. Cancer (Philadel.) 9 (1956) 792

193. Rappaport, H.: Tumors of the hemopoetic system. In: Atlas of tumor pahology, Section 3 fascicle 8, AFIP (1966)

194. Rathbun, N. P., Wehrbein, H. L.: Lymphosarcoma of the bladder. J. Urol. 51 (1944), 31

195. Rathbun, N. P.: Surg. gyn. Obstretr. 64 (1957), 914 zitiert bei Nagel (1961)

196. Reizenstein, P., et al.: Immunotherapy of cancer. Present state of man. Edt. M. D. Terry, D. Windhorst. Raven Press New York (1978), 329 zitiert bei Havemann (1979)

197. Ribbert, H.: Beiträge zur path. Anat. 6 (1889), 183 zitiert bei Rössle

198. Rider, W. D., Evans, D. H.: Radiotherapy in the treatment of recurrent bladder cancer. Brit. J. Urol. 48 (1976), 595

199. Robb-Smith, A. H. T.: J. of Pathol. 47 (1938), 457 zitiert bei Rössle (1939)

200. Rodriguez, V., Cabanillas, F., Burgess, M., MC Kelvey, E. M., Valdicieso, M., Bodey, C. P., Freireich, E. J.: Combination chemotherapy (CHOP-BLEO) in advanced (Non-Hodgkin) malignant lymphoma. BLOOD 49 (1977), 325

201. Rössle, R.: Das Retothelsarkom der Lymphdrüse. Beitr. path. Anat. 103 (1939), 385

202. Roo te, D.: Die besondere Bedeutung ergänzender Untersuchungsmethoden bei der Lymphographie. RADIOLOGE 8 (Juli 1968), 202 - 212

203. Rosenberg, S. A., Diamond, H. D., Jaslowith, B., Craver, L. F.: Lymphosarcoma: a review of 1269 cases. MEDICINE 40 (1961), 31

204. Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.: Hodgkin disease and other malignant lymphomas. Calif. Med. 113 (1970), 23 - 28

205. Rosenberg, S. A., Boiron, M., De Vita, V. T., Johnson, D. E., Lee, B. J., Ultmann, G. E., Viamonte jr., M.: - Staging Procedure Group - Report of the Committee on Hodgkin's disease staging procedures. Cancer Res. 31 (1971), 1862 - 1863 zitiert bei Meusers (1979)

206. Rosenberg, S. A., Kaplan, H. S.: - Stanford Group - Clinical trials in the Non-Hodgkin's lymphomata at Stanford University, Brit. J. Cancer 31 (1975), 456

207. Rosenberg, S. A.: Validity of the ANN ARBOR STAGING CLASSIFICATION for the Non-Hodgkin's Lymphomas. Cancer Treat. Rep. 61 (1977), 1023 - 1027

208. Rost, A., Kèlami, A., Tröger, J., Taenzer, V.: Lymphographische Befunde beim Harnblasencarcinom. Therap. Woche 26 (1976), 4328

209. Rotter, W.: Harnsystem
In: Lehrbuch der Speziellen Pathologie, Verf. Büchner/Grundmann, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 6. Auflage, 704

210. Roulet, F.: Das primäre Retothelsarkom der Lymphknoten. Arch. Pat. Anat. 227, (1930), 15

211. Roulet, F.: Weitere Beiträge zur Kenntnis des Retothelsarkoms der Lymphknoten und anderer lymphatischer Organe. Virch. Arch. Path. Anst. 186 (1932), 702

212. Sandritter, W.: Non-Hodgkin Lymphome
In: Lehrbuch der Histopathologie Hrsg. W. Sandritter, Fr. K. Schattauer-Verlag Freiburg-Stuttgart (1979)

213. Santino, A. M., Shumaker, E. J.: Primary malignant lymphoma of bladder, J. Urol. 103 (1970), 310 - 313

214. Sauter, Ch.: Die Malignen Lymphome Kap. 16
In: Internistische Krebstherapie Hrsg. K. W. Brunner, G. A. Nagel, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1976), 220

215. Schein, P. S., Chabner, B. A., et al.: Potential for proglogned disease free survival following combination therapy of Non-Hodgkin lymphoma. BLOOD 43 (1974), 181

216. Schein, P. S., Chabner, B. A., et al.: Non-Hodgkin Lymphoma: patterns of relapse from complete remission after combination chemotherapy. Cancer (Philad.) 35 (1975), 354

217. Schein, P. S., De Vita, V. T., et al.: Bleomycin, adriamycin, cyclophosphamid vincristine and prednisone (BACOP) combination chemotherapy in the treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma. Ann. intern.Med. 85 (1976),

219. Schwarze, E. W.: Zytologie der Non-Hodgkin Lymphome. In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 64

220. Scott, J. L.: The effect of nitrogen mustard and maintenance chlorambucil in the treatment of advanced Hodgkin disease. Cancer Chemother. Rep. 27 (1963), 27 zitiert bei De Vita (1971)

221. Slater, A., Whittaker, J. A., Fisher, D. J.: Reticulum-cell sarcoma and sjöpgren's Syndrome in a patient treated with azathiaprine. New Engl. J. Med. 51 No. 1 (1976) Jan., 294

222. SLOAN KETTERING INSTITUTE, New York zitiert bei Havemann (1979)

223. Sokal, J. E.: Immunologic studies in lymphoma and leukemia and exploration of antitumor immunotherapy. J. Surg. Onco.(5) (1973), 557

224. Sokal, J. E., Aungst, C. W., Snyderman, M.: Delay in progression of malignant lymphomas after BCG vaccination. New Engl. J. Med. 291 (1974), 1226 zitiert bei Obrecht (1979) (2)

225. Sonnenburg, E.: Zur partiellen Resection der Harnblase. Verh. Ges. Chir. 14 (1885), 12

226. SOUTH WEST ONCOLOGY GROUP zitiert bei Havemann (1979)

227. Spallino, G.: Contributo anatomo-clinico allo studio dei tumori del S.R.I. della vescica. Riv. Path. e. Clin. XVI (1961), 420

228. Stacher, A., Höcker, P.: Lymphknotentumoren. Pathophysiologie, Klinik und Therapie. Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979)

229. Staehler, H.: (1965), zitiert bei Brosig (1973), in Alken/Staehler Lehrbuch der Urologie

230. Stein, H., Lennert, K., Parwaresch, M. R.: Malignant lymphomas of B-cell type. Lancet 11 (1972), 855

231. Stein, H., Kaiserling, E., Lennert, K.: Neue Gesichtspunkte zur Systematik maligner Lymphome auf dem Boden immunchemischer Analysen. In: Leukämien und maligne Lymphome Hrsg. A. Stacher, U & S München-Berlin-Wien (1973), 195 - 201

232. Stein, H., Kaiserling, E., Lennert, K.: Evidence for B-cell origin of Reticulum cell sarcoma. Virch. Arch. Path. Anst. 364 (1974), 51

233. Stein, H., Kaiserling, E.: Surface immunoglobulins and lymphocyte specific antigens on leukemic reticuloendotheliosis cells. Clin. exp. Immunl. 18 (1974), 63

234. Stein, H.: Immunologische und Immunchemische Techniken und ihre Bedeutung für die Klassifikation lymphatischer Neoplasien. Verh. dtsch. Ges. Path. 59 (1975), 510

235. Stein, H.: Klassifikation der malignen Non-Hodgkin Lymphome aufgrund gemeinsamer morphologischer und immunologischer Merkmale zwischen normalen und neoplastisch lymphatischen Zellen. Immun. Infekt. 4 (1976), 52

236. Stein, H., Siemssen, U., Lennert, K.: Complement receptor subtypes C3b and C3d in lymphatic tissue and folicular lymphoma. Brit. J. Cancer 37 (1978), 520 - 529

237. Stein, H., Tolksdorf, G.: Die immunologische Basis der Kiel-Klassifikation der malignen Non-Hodgkin Lymphome. In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & W München- Wien-Baltimore (1979), 108

238. Stitt, R. B., Colapinto, V.: Multiple si multaneous bladder malignancies: Primary Lymphosarcoma and adenocarcinoma. J. Urol. 96 Nov. (1966), 733 - 736

239. Stoehr, Ph.: Lehrbuch der Histologie Hrsg. Stoehr, v. Möllendorf, Goerttler, VEB Gustav-Fischer-Verlag, Jena (1963)

240. Stoetzingen von, W.: Non-Hodgkin Lymphome. Ein klinischer Vergleich der Klassifikationen von Rappaport und Lennert (Kiel-Klassifikation) Inaugural Dissertation der Medizinischen Fakultät der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg im Breisgau (1978) zitiert bei Musshoff (1979)

241. Stutzman, L., Ezdinli, E. Z., Stutzman, M. A.: Vinblastine sulfate (VS) Cyclophosphamide in the therapy for lymphoma. J. Amer. Med. Ass. 195 (1966), 111 zitiert bei De Vita (1971)

242. Sufrin, G., Koegh, B., Moore, R. H., Murphy, G. B.: Secondary involvement of the bladder in malignant lymphoma. J. Urol. 118 (1977), 251 zitiert bei Ammon et al. (1979)

243. Tannenbaum, H., Schur, Ph.: Development of reticulum cell sarcoma during cyctiophosphamide therapy. Arthritis Rheum. 17 (Jan. 1974), 15 - 18

244. Taylor, C. R., Burns, J.: The Demonstration of plasmacells and other immunoglobulin containing cells in formalin fixed and paraffin-embedded tissues using peroxydase labelled antibody. J. Cl. in Path. 27 (1974), 14 zitiert bei Stein (1976)

245. Tissot, M. J.: Reticulo-lymphosarcome de la vessie traitement par radiotherapie profonde après operation et rezidive. J. Urol. 42 (1936), 356

246. Trever, R. W.: Reticulum cell sarcoma producing retroperitoneal and periuretric fibrosis. New Engl. J. Med. 258 (1958), 268

247. Trial, R., Roze, R.: Blasenkrebs und Telekobalttherapie. Strahlentherapie 113 (1960), 369 zitiert bei Abdel-Kader (1974)

248. Tripathi, V. N., Dick, V. S.: Primary sarcoma of the urogenital system in adults. J. Urol. 101 (June 1969), 898 - 904

249. Turner, A. G., Hendry, W. F., Macdonald, J. S., Wallace, D. M.: The value of lymphography in the management of bladder cancer. Brit. J. Urol. 48 (1976), 579 zitiert bei Ammon et al. (1979)

250. Tweedale, D. H.: Urinary Cytology. Hrsg. Duane N. Tweedale, M. D. Little Brown and Company (Inc.) (1977), First Edition, 131

251. UICC < TNM-KLASSIFIZIERUNG DER MALIGNEN TUMOREN UND ALLGEMEINE REGELN ZUR ANWENDUNG DES TNM-SYSTEMS 3. Auflage, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1978)

252. UICC < THE MANUAL REVISION COMMITTEE OF THE UICC Clinical Oncology Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1978)

253. Ultmann, J. E., Nixon, D. D.: The therapy of lymphoma. Gemmers in Hematology 6 (1969), 376 zitiert bei De Vita (1971)

254. Ultmann, J. E.: Zur Diagnose und Stadieneinteilung und Behandlung der Non-Hodgkin Lymphome. In: Lymphknotentumoren Hrsg. A. Stacher, P. Höcker, U & S München-Wien-Baltimore (1979), 1

255. Vahlensieck, W.: Papilläre Tumoren der Harnwege. Zbl. Chir. 92 (1967), 3055

256. Vahlensieck, W.: Harnblasentumoren. Dtsch. Med. J. 19 (1968), 20

257. Vahlensieck, W.: Harnblasentumoren. Dtsch. Med. J. 22 (1971), 587

258. Veldman, J. E.: Histophysiology and electron microscopy of the immune response. Thesis Universität of Groningen Boekdrukkering Dijkstra Niemeyer, Groningen (1970) zitiert bei Stein (1976)

259. Vidyarthi, S. Ch.: Pathology of bladder tumors. In: Benign and malignant tumors of the urinary bladder, Hrsg. E. Maltry jr.

260. De Vita, V. T., Serpick, A.: Combination Chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin disease. Proc. Amer. Ass. Cancer Re. 8 (1967), 13 zitiert bei Kühböck (1975)

261. De Vita, V. T., Serpick, A., Carbone, P. P.: Combination Chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin disease. Ann. Inter. Med. 73 (1970), 881 - 895 zitiert bei Bagley (1972)

262. De Vita, V. T.: Chemotherapy of the lymphomas. In: Current concepts of leukemia and lymphoma. Edt. J. Ultmann, M. L. Griem, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1971), 159

263. De Vita, V. T., Chabner, B., Hubbard, S. P., Canellos, G. P., Schein, P., Young, R. C.: Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. Lancet I (1975), 248 - 251

264. Vesselinovitch, S. D., Kyriazis, A. P., Mihailovich, H., Rao, K. V.: Factors influencing augmentation and/or accelleration of lympho reticular tumors in mice by Benzo pyrene. Cancer Res. 35 (1975), 1963 - 1969

265. Vogler, W. R., et al.: Immunotherapy of cancer: present status of trials in man. Edt. M. D. Terry, D. Windhorst Raven Press New York (1978), 365 zitiert bei Havemann (1979)

266. Wagner, G. H.: Lymphosarkom der Harnblase. Zbl. f. Gynäkol. 25 (1941), 1168

267. Wallace, D. M., Bloom, H. J. G.: The management of deeply infiltrating (T^3) bladder carcinoma: controlled trial of radical radiotherapy versus properative radiotherapy and radical cystectomy (first report). Brit. J. Urol. 48 (1976), 587 zitiert bei Ammon et al. (1979)

268. Waller, Hamber: (1962) zitiert von Abdel-Kader (1974)

269. Wajsman, Z., Baumgartner, G., Murphy, G. P., Merrin, C.: Evaluation of lymphangiography for clinical staging of bladder tumors. J. Urol. 114 (1975), 712

270. Wang, C. C.: Primary malignant Lymphoma of the urinary bladder. Cancer 24 (1969), 772 - 776

271. Warnatz, H.: Tumorimmunologie. Edt. H. Warnatz, Georg Thieme-Verlag, Stuttgart (1975)

272. Werf-Messing van der, B.: Carcinoma of the bladder T^3NX Mo treated by preoperative irradiation followed by cystectomy. Third report of the Rotterdam Radio-Therapy Institute. Cancer 36 (1975), 718 zitiert bei Ammon et al. (1979)

273. Whitmore, W. F., Marshall, V. F.: Radical surgery for carcinoma of the urinary bladder. Cancer 9 (1956), 596

274. Whitmore, W. F., Batada, M. A., Ghoneim, M. A., et al.: Radical Cystectomy with or without prior irradiation in treatment of bladder cancer. J. Urol. 118 (1977), 184

275. WHO HANDBOOK Handbook for standerized registries. WHO-offset Publications No. 25 WHO Geneva (1976)

276. Williams, R. E.: Diagnosis and assessment of bladder tumors. In: The clinical and biological Management of the bladder cancer. Edt. E. H. Cooper Blackwell scientific Publications (1975), 153

277. Whishart, J.: Reticulosarcoma of vulva complicating Azathioprine-treated dermatomyositis. Arch. Dermatol. 108 (4) (Oct. 1973), 563 - 564

278. Young, H. H.: Practice of Urology I. Philadelphia Saunders Comp. (1927), 626 zitiert bei Nagel (1961)

279. Zaffagini, V.: Tumori reticolo-endoteliali della vescica reticulosarcomi. Arch. Ital. Urol. 27 (1954), 45

280. Zeitler, E.: Statistischer Beitrag zum Sarkom-problem. Strahlentherapie 108 (1959), 428 - 449

281. Zollinger, H.: Geschwülste der Harnableitenden Wege. In: Spezielle pathologische Anatomie Band 3, Hrsg. Doerr-Ühlinger, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York (1966), 797

LEBENSLAUF

Am 11. August 1938 wurde ich als Sohn des Kriminalobersekretärs Alois Kloft und seiner Ehefrau Josefine Kloft, geborene Wittmann, in Koblenz geboren.

Die Volksschule besuchte ich - mit kriegsbedingten Unterbrechungen - von 1944 bis 1948 in Koblenz. Nach bestandener Aufnahmeprüfung trat ich im Jahre 1948 in die Sexta des Städtischen Realgymnasiums in Koblenz ein und legte dort am 22. Februar 1958 meine Reifeprüfung ab.

Im gleichen Jahr begann ich im Sommersemester das Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung bestand ich am 16. Oktober 1959 und die ärztliche Vorprüfung am 19. Oktober 1961. Am 17. Februar 1966 legte ich die ärztliche Prüfung an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn ab.

Während des Studiums - im Dezember 1962 - heiratete ich meine jetzige Ehefrau Brigitte, geborene Hömberger. Aus der Ehe sind zwei Kinder hervorgegangen: unsere Tochter Birgit, geboren am 12. Februar 1963, gestorben am 27. November 1973, unser Sohn Claude-Christopher, geboren am 11. August 1970.

Meine Ausbildung als Medizinalassistent begann ich am 1. Juli 1966 in der Chirurgischen Abteilung des Herz-Jesu-Krankenhauses in Bonn (Chefarzt Dr. med. van Sambeck) und beendete diese am 31. Januar 1967. Vom 20. Februar 1967 bis zum 30. Juni 1967 habe ich einen Teil meiner freien Zeit als Medizinalassistent in der Urologischen Abteilung des St. Josef-Krankenhauses (Brüderhaus) in Koblenz (Chefarzt Dr. med. F. Schendzielorz) abgeleistet und bekam dort den Impuls für meine spätere Weiterbildung zum Urologen.

Am 15. Juli 1967 begann ich meine Ausbildung in der Inneren Medizin in der Inneren Abteilung des St. Werner-Krankenhauses in Oberwesel (Chefarzt Dr. med. C. Greferath), die ich am 31. Dezember 1967 abschloß.

Den geburtshilflich-gynäkologischen Teil der Medizinalassistentenzeit habe ich vom 2. Januar bis zum 31. Mai 1968 in der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des St. Marienkrankenhauses in Siegen (Chefarzt Dr. med. G. Busch) abgeleistet.

Am 1. Juni 1968 kehrte ich zur Urologischen Abteilung des St. Josef-Krankenhauses in Koblenz zurück, um meine Medizinalassistentenzeit zu beenden, und begann dort am 5. Mai 1969 meine Weiterbildung zum Facharzt für Urologie. Im gleichen Hause habe ich vom 1. August 1971 bis zum 31. Juli 1972 - im Rahmen der Weiterbildung zum Urologen - in der Chirurgischen Abteilung (Chefarzt Dr. med. H. Meffert) meine chirurgische Ausbildung absolviert. Am 1. August 1972 wurde ich wieder in die Urologische Abteilung des Hauses übernommen und hatte dort seit Januar 1973 die Stelle eines Funktionsoberarztes inne.

Die Anerkennung als Urologe wurde mir am 26. September 1973 von der Bezirksärztekammer Koblenz zugesprochen.

Seit dem 1. September 1973 habe ich ein neues Aufgabengebiet im arbeitsmedizinischen Bereich übernommen, als ich die Position des Leitenden Betriebsarztes der Rasselstein AG in Neuwied übernahm. In dieser Eigenschaft habe ich aufgrund meiner arbeitsmedizinischen Ausbildung von den Berufsgenossenschaften die Ermächtigung für die arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen nach den Grundsätzen der Berufsgenossenschaften sowie auch die Ermächtigung als Strahlenschutzarzt erteilt bekommen.